

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. H. J. Freund

Die Periarteriitis Nodosa im Rahmen der
entzündlichen Gefäßerkrankungen
unter besonderer Berücksichtigung der
neurologischen Symptomatik

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

1979

vorgelegt von

Walter Streck

1978

Aus der Neurologischen Klinik der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. H. J. Freund

Die Periarteriitis Nodosa im Rahmen der entzündlichen Gefäßerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der neurologischen Symptomatik



Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Walter Streck

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Referent
gez.: Prof.Dr. Baust

gez.: Prof.Dr. Reinauer

Korreferent
gez.: Prof.Dr. Solbach

I. Einleitung	1
II. Historischer Abriß	3
III. Zur Häufigkeit	6
IV. Pathologisch-anatomische Befunde	8 - 12
V. Zur Klinik der Periarteriitis nodosa (Pn)	13 - 32
Allgemeinsymptome	13
Veränderungen der Psyche	13
Cerebrale Herdsymptome	15
Beteiligung des optischen Systems	18
Beteiligung des akustischen Systems	18
Afferenzen des Rückenmarkes	18
Afferenzen des peripheren NS.	21
"Kardinalsymptome"	25
Begleitbefunde	29
VI. Zur Diagnose	33 - 38
Anamnese	33
Histologische Gewebsuntersuchung	34
Röntgenuntersuchungen	35
EEG	36
EMG	37
Laborwerte	37
VII. Zur Differentialdiagnose	38
VIII. Zur Ätiologie und Pathogenese	42 - 52
Vorerkrankungen	44
Medikamente und Drogen	45
Hypertonie	48
Hepatitis-Antigen/Serumkrankheit	49
Toxische Genese	51
IX. Zur Therapie und Prognose	53 - 60
Corticosteroide	54
Azathioprin	57
X. Die Pn im Vergleich zu anderen	
Angiitiden	61

XI. Kasuistiken	62 - 90
Thrombangiitis obliterans-	
Arteriosklerose-Pn	
Hypersensitivitätsangiitis-Pn	
Gelenkerkrankungen mit angiiti-	
scher Komponente - Pn	
Sonderfall	
Cogan-Syndrom-Pn	
XII. Zusammenfassung	91 - 92

I. EINLEITUNG

Es wird der Versuch unternommen, zahlreiche Veröffentlichungen der neueren Literatur und Kasuistiken aus dem zur Verfügung stehenden Krankengut der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf in einem Vergleich aufzuarbeiten.

Dem polysymptomatischen Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa (Pn) entsprechend hat die Spannbreite der beschriebenen Symptome, der diagnostischen und differentialdiagnostischen Überlegungen, sowie der therapeutischen Maßnahmen, korrelierend mit dem außerordentlich starken Anwachsen des Schrifttums, beträchtliche Ausmaße angenommen. Hierdurch sind sowohl die Schwierigkeiten, die sich dem Kliniker stellen, als auch die Probleme, die bei der Bearbeitung des Krankheitsbildes auftreten, gekennzeichnet.

Zunächst soll ein kurzer historischer Abriß die auf Klinik und Morphologie gestützten ätiologischen Überlegungen von Wissenschaftlern verschiedener Zeitepochen illustrieren.

In dem Abschnitt "Pathologisch-anatomische Befunde" sollen die nicht immer kongruenten Befunde namhafter Autoren zusammenfassend dargestellt werden. Es ist ein Versuch die Bemühungen aufzuzeigen, die seitens der Morphologen unternommen wurden, um in die Ätiologie der Pn Einsicht zu gewinnen.

Dem zur Verfügung stehenden neurologischen Krankengut entsprechend wird sich die Darstellung der Klinik im wesentlichen mit den neurologischen Symptomen der Pn befassen, denen zweifelsohne hinsichtlich ihres diagnostischen Wertes eine vorrangige Bedeutung zukommt. Jedoch sei hier erwähnt, daß der vielleicht sogar größere Teil der Veröffentlichungen neurologische Erscheinungen nicht so schwerpunktmäßig behandelt, so daß diese Dissertation durch die Betrachtungsweise des Neurologen zugleich eine gewisse Eingrenzung und damit auch eine der Thematik entsprechende Straffung erfährt.

Die Abhandlung der Diagnose und Differentialdiagnose verdeutlicht in besonderem Maße die Schwierigkeiten, die ein so ungewöhnliches Krankheitsbild wie die Pn durch ihre Polysymptomatologie der Diagnosesicherung entgegenstellt; zeigt sich doch ein weiter Spielraum, was die Beurteilung diagnostischer Maßnahmen und die Einordnung der Symptome angeht.

Insbesondere wird aber auch die Bedeutung einer sorgfältigen Anamnese herausgehoben.

Der letzte Teil dieser Arbeit soll vornehmlich die Abgrenzungsschwierigkeiten der Pn gegenüber den anderen Angiitiden und die Problematik des Begriffes der "Kollagenosen" aufzeigen.

II. HISTORISCHER ABRISS

Der erste überhaupt faßbare Bericht, dem retrospektiv gesehen die Bedeutung der Erstbeschreibung der Pn zukommen könnte, stammt aus dem Jahre 1766 von ANTONIO MATANI, der natürlich nicht histologisch "gesichert" wurde. Den ersten histologisch gesicherten Fall und die Beschreibung von klinischen Symptomen brachte ROKITANSKY 1852.

KUSSMAUL und MAIER machten sich 1866 um die erste charakterisierende Beschreibung sowohl der Klinik als auch der Morphologie der Pn verdient. Die Autoren sahen sich durch Beobachtungen an zwei Patienten, die kurz hintereinander unter anderem die charakteristischen im allgemeinen recht seltenen perlschnurartig angeordneten subkutanen Knoten längs des Gefäßverlaufes zeigten, zu ihrer Veröffentlichung veranlaßt. Als besondere Kuriosität sei erwähnt, daß der zweite Patient mit dem Hinweis, daß er ähnliche Veränderungen wie der erste Patient aufweise, die Diagnose durch den Vergleich praktisch selbst stellte. (58)

Ursprünglich faßten die Autoren das von ihnen beschriebene Krankheitsbild als eine Wurmerkrankung (*Aneurysma verminosum hominis*) auf (57). Wenige Monate später rückten sie dann aber auf Grund von umfangreichen Untersuchungen von ihrer ursprünglichen Auffassung ab. VIRCHOW, dem sie die morphologischen Präparate konsiliarisch vorlegten, schrieb damals, daß er ähnliche Veränderungen bisher nur im Rahmen einer Lues gesehen habe.

Für die Pathogenese der histologischen Veränderungen wurde erstmals von MEYER (1878) ein erhöhter Blutdruck als bedeutungsvoll angesehen. Der Schwerpunkt der damaligen Veröffentlichungen lag lange Zeit auf einer Charakterisierung des morphologischen Befundes, wobei insbesondere die Lokalisation des Beginnes des gefäßspezifischen Prozesses in der Gefäßwand nicht übereinstimmend festgelegt werden konnte. Dadurch sind auch die Bezeichnungen wie Periarteritis, Polyarteriitis oder Panarteriitis zu erklären.

Weitere ätiologische Überlegungen hatten eine bakterielle (BOCK 1954), parasitäre oder auch virale Besiedlung der betroffenen Organismen zum Gegenstand. Die Virus-Ätiologie erhielt insbesondere durch das endemische Auftreten der Pn bei den Axishirschen (LÜPKE und JAEGER 1909) im Park von Ludwigsburg Nährstoff. (63)

In neuester Zeit ist von KOMPISCH auch an die Möglichkeit einer viralen Mutierung von Immunozyten gedacht worden. (54)

Die bis in die heutige Zeit hineinreichenden entscheidenden ätiologischen Denkanstöße gehen auf die Arbeiten von GRUBER zurück, dem das große Verdienst zukommt, in den Jahren 1917 - 1925 durch umfangreiche morphologische Untersuchungen das Krankheitsbild der Pn erstmals makroskopisch und mikroskopisch aufgearbeitet zu haben. Dabei deutete er schon damals die Erscheinungen, die wir heute mit dem Begriff der fibrinoiden Nekrose belegen, als allergisch-hyperergische Reaktion.

Eine Bestätigung dieser Ansicht wurde durch die zahlreichen Tierversuche, bei denen eine nekrotisierende Angiitis durch unspezifische Infektionen und Applikation von Fremdeiweiß erzeugt wurde, sowie in jüngster Zeit durch den Befund von immunfluoreszenzmikroskopisch nachweisbaren Immunkomplexen in den betroffenen Gefäßwänden und nicht zuletzt auch durch anamnestiche Gesichtspunkte gesehen. Durch einen eingehenden Vergleich der Klinik von Pn und akuter intermittierender Porphyrie lenkte BECKER (1961) den Blick auf die frappierende Ähnlichkeit beider Krankheitsbilder und verdeutlichte, wie sehr es immer wieder darauf ankommt, einschließlich einer eingehenden Anamnese-Erhebung den zahlreichen Vorläufer- und Begleit-Symptomen Rechnung zu tragen, um die für beide Krankheitsbilder als Charakteristikum geltende Polysymptomatologie hervorzuheben.

1959 veröffentlichte STAMMLER eine Schrift, in der er auf Grund seiner Beobachtungen von nicht auf Gefäßveränderungen zurückführbaren klinischen und morphologischen Phänomenen zu der Ansicht einer toxischen Genese der Pn gelangte, die er noch durch die weitgehende Überschneidung der Klinik von Pn und Porphyrie bestätigt sah.

Diese zuvor auch schon einmal von WECHSLER (1939) vertretene Auffassung wurde nach STAMMLER auch von SCHRÖTER und MÜLLER (1966) (38) und 1975 von PATZOLD und HALLER wieder aufgegriffen (73).

In jüngster Zeit wird die Ansicht einer ätiologischen Bedeutung des SH-Antigens vertreten, die durch den Nachweis von SH-Antigen und anderer Immuneiweißkörper in den Gefäßwänden von befallenen Gefäßen genährt wurden (GÖCKE 1970).

III. ZUR HÄUFIGKEIT

Ein epidemisches oder auch nur endemisches Auftreten der Pn ist in der Humanmedizin nie beobachtet worden. Im Gegensatz dazu stehen Beobachtungen aus dem Bereich der Tiermedizin an den Axishirschen in Ludwigsburg durch LÜPKE und JAEGER im Jahre 1909, wo von einer endemischen Ausbreitung gesprochen werden konnte. Ein gehäuftes Auftreten der Pn beobachteten auch SZEKY und SZABO bei großen Schweineherden in Ungarn. Es erkrankten:

18 von	350 Tieren	in 4 Monaten,
6 von	80 Tieren	in 7 Monaten,
5 von	101 Tieren	in 6 Monaten,
12 von	200 Tieren	in 6 Monaten,
49 von	14000 Tieren	in 2 Monaten.

In drei dieser Herden waren Vaccinationen in einem Abstand von etwa einem Monat vorausgegangen. Die morphologischen Veränderungen entsprachen völlig denen der Humanmedizin.(97)

Grundsätzlich kommt die Pn bei allen Völkern und Rassen vor, doch soll die Morbidität bei Weißen und Japanern höher als bei Schwarzen und Chinesen sein.(96)

Die Pn kann auch in jedem Lebensalter auftreten. STAMMLER waren sowohl Patientin im Alter von sieben Tagen als auch im Alter von 87 Jahren bekannt. Dennoch ergibt sich eine bemerkenswerte Altersverteilung, die eng mit der Geschlechtsverteilung verbunden ist.

Vor der Pubertät besteht zwischen der Morbidität von Frauen und Männern kein Unterschied, insgesamt ist hier die Morbiditätsrate auch gering. Nach der Pubertät ist die Häufigkeitskurve für Frauen gleichbleibend niedrig, für Männer aber deutlich ansteigend mit einem Gipfel im mittleren Lebensalter.(96, PORTWICH)

Die Angaben über die Geschlechtsverteilung insgesamt schwanken. So gibt STAMMLER das Verhältnis von männlich zu weiblich mit 4 : 1 an, ERBSLÖH und EISENBURG berichten von einer Verschiebung dieses Verhältnisses von 8 : 1 auf 2 : 1 und zwar in den Jahren 1948 - 1952.

Das Sektionsverhältnis wird von BECKER mit 1 : 10000 angegeben.

Unter bestimmten selektierten Populationen wie etwa Patienten mit chronischem Asthma bronchiale, Allergien oder Hypercortisonismus findet sich die Pn signifikant häufiger.

(109)

IV. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BEFUNDE

Im Rahmen der bereits erwähnten morphologischen Studien ordnete GRUBER erstmalig die bei der Pn anzutreffenden histologischen Veränderungen der Gefäßwände einer bestimmten zeitlichen Reihenfolge zu und arbeitete damit eine Stadieneinteilung heraus, deren Prinzip hier wiedergegeben sei:

- 1.) Koagulationsnekrose der Mediamuskulatur nach fibrinoider Insudation infolge Endothelläsion, Vorbuchtung der Intima durch subintimales Ödem = Entzündungsstadium.
- 2.) Entwicklung eines fibroblasenreichen Granulationsgewebes mit Kapillarsprossen = Organisationsstadium.
- 3.) Lumeneinengung durch Narben- und Strangbildung, auch im adventitiellen und perivaskulären Gewebe = Narbenstadium.

Indes sollten die Arbeiten GRUBERS keinesfalls einen Schlußstrich unter die Bemühungen der Morphologen zur weiteren Aufklärung des Krankheitsbildes darstellen, wozu wohl die nach wie vor unklare Ätiologie und der letzten Endes therapeutisch kaum zu beeinflussende fatale Verlauf dieses außerordentlich symptomreichen Krankheitsbildes beigetragen haben. So arbeitete ARKIN (1930) eine 4-Stadieneinteilung heraus, wobei er den Beginn des gefäßspezifischen Prozesses ebenso wie GRUBER durch die Medianekrose gegeben sah, die sich dann auf die angrenzenden Wandschichten ausweitete.

Ähnliche Beobachtungen machte auch ROBINS (1967), die er in einer 5-Stadieneinteilung zusammenfaßte.

Des Vergleiches wegen seien hier beide Einteilungen sinngemäß wiedergegeben:

Stadieneinteilung nach ARKIN: (4,5)

- 1.) Degenerative Phase mit Medianekrose, Ödem und fibrinoider Exsudation in die Elastika interna.
- 2.) Zellinfiltration in Adventitia und Media, Knötchenbildung.
- 3.) Granulationswucherungen von der Adventitia her.
- 4.) Narbige Abheilung mit Lumeneinengung und Fibrose.

Stadieneinteilung nach ROBINS:

- 1.) Ödem, mukoider Degeneration und fibrinoide Nekrose der Media, die sich dann auf Intima und Adventitia ausweitet.
- 2., Entzündlich granulocytäre Zellreaktion mit segmentaler Destruktion der Lamina elastica int. , zuweilen Bildung von Mikroaneurysmen und Thromben.
- 3.) Herdförmige fibroblastische Reaktion mit Intima- und Adventitiaproliferation, Organisation und Bildung von Thromben.
- 4.) Knötchenförmige Vernarbung.
- 5.) Regressive Veränderungen wie z.B. Kalkeinlagerungen.

Da alle Gefäßwandabschnitte von dem Gefäßprozess betroffen sein können, wurde die Frage, wo nun der Beginn des gefäßspezifischen Prozesses zu lokalisieren sei, unterschiedlich beantwortet.

So teilt RANDERATH (1954) nicht die Auffassung GRUBER'S und ALBERTINI'S (1937), wonach der Prozess stets seinen Ausgang von der äußeren Media nimmt, weil er zum Teil an denselben untersuchten Organen sowohl eine fibrinoide Nekrose der Media mit Übergreifen auf die Adventitia als auch an anderen Gefäßabschnitten fibrinoide Insudation und Verquellung der Intima beobachten konnte.

Sowohl DOERR als auch KAUFMANN charakterisieren den Gefäßprozess als tiefe sektorförmige Nekrotisierung aller Wandschichten einschließlich Zerstörung der Adventitia, wobei im einzelnen eine Lösung der elastisch-muskulären Verbindungen das Auftreten von Rupturaneurysmen, der Nachweis von Fibrin, Leukocyten, frischen und alten Blutungszeichen, sowie eine zellige Infiltration durch Lymphocyten und Monocyten imponierte. Nach DOERR ist auch eine starke Riesenzellbildung nicht selten. (26,27)

STAMMLER beobachtete Mediaverquellung, Strukturverlust der Gefäßwandmuskulatur, Zellvermehrung in Media und Adventitia, zuweilen auffällige Vermehrung der Fibroblasten mit granulomatöser Zellwucherung bei nur geringer Prozessbeteiligung des Endothels und Pseudoxanthomzellen zwischen

Endothel und Elastika interna mit hierdurch hervorgerufenen Lumeneinengung. Mittlere und kleine Arterien vom muskulären Typ und Arteriolen sollen bevorzugt sein, größere Gefäße werden in der Regel nur über die Vasa vasorum befallen (96).

PEPLER und SIMSON wollen 1959 sogar einen Aortenverschluß bei Pn beobachtet haben.

Den Venen wird grundsätzlich eine Mitbeteiligung zuerkannt, fraglich bleibt aber, ob im Rahmen des Primärprozesses oder über die Vasa vasorum.

KUWALIK und HOPPE beobachteten auch eine Thrombose des Sinus sagittalis superior nebst mehrerer weiterer Hirnvenen bei ausgeprägter Kollateralbildung bei einem Pn-Patienten mit normaler Nierenfunktion (56).

Der Gefäßprozess ist im allgemeinen generalisiert, jedoch existieren zuweilen schwerpunktmäßige Lokalisationen. Über die Häufigkeit der periarteriitischen Veränderungen in den verschiedenen Organen oder Organsystemen liegen unterschiedliche Angaben vor. Nach VIELHAUER ergibt sich zum Beispiel folgende Verteilung: (102)

Niere	85%
Mesenterialarterien	77%
Herz	75%
Leber	65%
Magen-Darmtrakt	50%
Skelettmuskulatur	39%
Pankreas	35%
Milz	34%
Haut	20%
Periphere Nerven und ZNS	8 - 25%

STAMMLER hat sich in besonders intensiver Weise mit den morphologischen Veränderungen am Nervensystem bei Pn beschäftigt. Er fand die Meningen häufig verdickt und fast immer mit der Rinde verklebt, wobei diese entzündlichen Veränderungen nicht an die Nachbarschaft eines befallenen Gefäßes gebunden waren. Häufig beobachtete er auch eine entzündliche Reaktion der Arachnoidea. Nicht obligat aber auch nicht selten waren eine Windungsatrophy der Großhirnrinde, der Befund eines Hydrocephalus internus, Punktblutungen und Erweichungsherde, in der Molekularschicht eine Vermehrung der Makro- und Mikroglia, Stäbchenglia, sowie Gliawucherungen als Rasen oder Sterne. Um die einstrahlenden Rindengefäße herum beobachtete er zudem den Schwund von Gliazellen und die Häufung von Corpora amylacea. In den Ganglienzellen und Gliazellen fanden sich Lipoideinlagerungen über das zu erwartende Maß hinaus.

An dieser Stelle mögen vielleicht auch die speziellen Befunde, die STAMMLER zur Postulierung einer "myelinfeindlichen Substanz" als ätiologisch bedeutsamen Faktor veranlaßt haben, von Interesse sein.

Im einzelnen handelt es sich hierbei um meist subcortikal und paraventrikulär fast regelmäßig am Außenwinkel der Seitenventrikel gelegene Entmarkungsherde, streifenförmige, an den Venen entlanggezogene Entmarkungszonen, sowie um die Tatsache, daß diese Entmarkungsherde zwar meist in der Nachbarschaft von Gefäßen lagen, an denen aber nur selten entzündliche Veränderungen nachzuweisen waren.

Hinsichtlich der Demyelinisierung bei cerebralen Gefäßprozessen wäre aber noch anzumerken, daß nach Meinung anderer Autoren (ZÜLCH u. GREENFIELD) letztlich alle perivenösen Ödemansammlungen in der weißen Substanz zur Demyelinisierung führen können.

Auch WECHSLER (1939) beobachtete Entmarkungen im rostralen Thorakalmark bzw. der Medulla spinalis, die durch Gefäßprozesse allein (also Ischämie) nicht zu erklären waren, weil dieses Gebiet einerseits eine Doppelversorgung aus der Art.vertebralis und aortalen Gefäßen hat, zudem in diesem Gebiet die sauerstoffabhängigere graue Substanz nicht geschädigt war.

Die Überlegungen STAMMLERs wurden von SCHRÖTER und MÜLLER (1966) wieder aufgegriffen, die in einem Falle, bei dem die NS-Veränderungen ganz im Vordergrund standen, neben ausgeprägten Veränderungen des peripheren NS (Wallersche Degeneration, reaktive Proliferation der Schwannschen Zellen, reaktive Peri- und Endoneuralfibroze) in weiten Bereichen des Rückenmarkes in den Vorder- und Hinterhörnern diffuse Entmarkungen, jedoch keine entsprechenden Gefäßveränderungen - auch nicht in den RM-Häuten - beobachten konnten.

V. ZUR KLINIK DER PERIARTERITIS NODOSA

Schon die ersten beiden von KUSSMAUL und MAIER (1866) beschriebenen Fälle imponierten durch die Vielfältigkeit des klinischen Erscheinungsbildes, das auch schon durch die Symptom-Kombination von seiten der inneren Organe sowie durch neurologische Ausfallerscheinungen und psychische Veränderungen gekennzeichnet war. Wenn man aus der Vielzahl der seitdem erschienenen Veröffentlichungen auch nur eine begrenzte Zahl gleichsam wie die Bausteine eines Mosaiks sowohl einzeln als auch in ihrer Gesamtheit betrachtet, so findet sich bei der Suche nach Charakteristika insbesondere unter Berücksichtigung der gesamten Anamnese eine verwirrende Vielzahl von Symptomen, andererseits aber schält sich gerade diese Polysymptomatologie in den meisten Fällen als kennzeichnend heraus.

Allgemeinsymptome wie Appetitlosigkeit, Inappetenz, erhöhte Temperatur, übermäßige Schweißabsonderung und Gewichtsverlust sind nicht nur uncharakteristisch, sondern auch regellos, so daß zum Beispiel die Temperatur auf dem durch Organbefunde objektivierten Höhepunkt der Erkrankung völlig normal sein kann.

Nachfolgend sollen einige in der Literatur zu findende Symptome, die sich auf das Nervensystem beziehen, durch Kasuistiken der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf und der neueren Literatur illustriert werden.

Veränderungen der Psyche werden in der Literatur nur selten ausdrücklich bei der Beschreibung der klinischen Symptomatik genannt. Nach STAMMLER ist jedoch nicht allzu selten angesichts des oft langen und leidvollen Krankheitsverlaufes mit depressiven Verstimmungen, Neigung zur Selbstbeobachtung und Zukunftssorgen zu rechnen. Derartige Beobachtungen dürften aber wohl keine erwähnenswerte Abweichung von normalen Verhaltensweisen darstellen. Als durch die körperlichen Leiden und die oft lange Hospitalisierung bedingt, können wohl ebenfalls die

abnormen Erlebnisreaktionen mancher Patienten angesehen werden.

Darüber hinaus finden sich in der Literatur aber auch Angaben über nicht reaktiv bedingte Verstimmungszustände oder eine besondere Reizbarkeit (KRÖTZ 1921, BANSI 1927, MARINESCO und DRAGANESCO 1927). Symptome, die einer Psychose zugerechnet werden können, wie z.B. Negativismus und Ratlosigkeit, Verfolgungsideen, Denkstörungen, Ideenflucht und Halluzinationen werden allerdings (96) nur von wenigen Autoren erwähnt.

STAMMLER beobachtete bei 7 seiner Patienten Verwirrheitszustände, deren Dauer zwischen wenigen Minuten und einigen Tagen schwankte. Nach mehrfacher Wiederholung dieser transitorischen Verwirrheitszustände waren dann auch eine fortschreitende Wesensänderung und Demenz (96) zu verzeichnen.

In den durchgesehenen Krankengeschichten der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf fand sich bei keinem der Patienten, bei denen die klinische Verdachts-Diagnose der Pn auch expressis verbis histologisch bestätigt wurde, eine ausgeprägte psychische Symptomatik beschrieben. Dennoch dürfte an dieser Stelle ein 41-jähriger Patient erwähnenswert sein, der 1963 zunächst auswärtig wegen "cerebraler Durchblutungsstörungen" behandelt wurde:

Die Ehefrau berichtete, daß der Patient schon damals durch Verwirrheitszustände, sinnlose Handlungen, verwaschene Sprache und zeitweise auch durch aggressive Verhaltensweisen auffällig geworden wäre. Nach einem freien Intervall, in dem eine durchblutungsfördernde Therapie durchgeführt wurde, trat 1966 ein generalisierter Krampfanfall auf. Während der Abwesenheit der Ehefrau in der Zeit von September 1967 bis Februar 1968 wohnte der Patient bei seinen Eltern und fiel dort durch zunehmende Inappetenz, Apathie und weitere psychische Auffälligkeiten wie "sich gehen lassen" bei zunehmender Desorientiertheit und

Sommnolenz auf, so daß die stationäre Einweisung in die Neurologische Universitätsklinik erfolgte.

Bei der Aufnahmeuntersuchung fielen strumpfförmige Hypästhesiezonen an den Unterschenkeln, eine verlangsamte Lichtreaktion der Pupillen, sowie ein abgeschwächter Würgerreflex auf. Selbst einfache, die örtliche und zeitliche Orientierung und auch seine Herkunft betreffende Fragen beantwortete der schwer besinnliche Patient nur unvollkommen richtig oder unzutreffend.

Die Arteriae radiales waren beiderseits als verhärtete Gefäßrohre zu tasten, die gesamte Muskulatur befand sich im Zustand einer erheblichen Atrophie. Das Echoencephalogramm zeigte keinen Anhaltspunkt für einen Tumor, das EEG bot lediglich eine Grundrhythmusverlangsamung mit Thetaaktivität.

Unter einer Infusionstherapie mit Aminofusin und physikalischen Maßnahmen zeigte der Patient eine spontane Besserung, die sich auch in den Laborwerten (BSG von 83/100 auf 12/25, Normalisierung der Elektrophorese) niederschlug.

Von dem Gewebematerial einer Probeexcision der Wadenmuskulatur wurden Serienschritte (PAS-Färbung) angefertigt, in denen eine starke Proliferation von Muskelzellkernen, untergehende atrophische Fasern und perivaskulär angeordnete Rundzellinfiltrate verzeichnet wurden.

Ebenso wie die unspezifischen Allgemeinsymptome (Schwindel, Kopfschmerz, Temperaturerhöhung, Inappetenz) geben auch die cerebralen Herdsymptome zuweilen keinen Hinweis auf die vaskuläre Genese. So kann sich die Pn unter anderem hinter der Maske eines apoplektischen Insultes, einer Subarachnoidalblutung oder Ventrikelblutung oder auch eines epileptischen Anfalles verbergen, sowie sich auch einmal in den Zeichen eines zunächst unklaren Meningismus erschöpfen. Schließlich kann die Pn

initial sogar in Verbindung mit einer Stauungspapille zunächst auch einen raumfordernden intrakraniellen Prozess vortäuschen:

Eine am 12.1.70 aufgenommene 38-jährige Patientin demonstrierte in eindrucksvoller Weise sogar das Nebeneinander mehrerer cerebraler Herdsymptome. Im Frühjahr 1969 wurde bei der Patientin erstmals ein apoplektiformes Zustandsbild mit passagerer linksseitiger Hemiparese beobachtet. Im Januar 1970 waren plötzlich auftretende starke Kopfschmerzen, die von Bewußtlosigkeit gefolgt wurden, Anlaß zur stationären Einweisung.

Hier bot die Patientin Zeichen eines Meningismus, einen beiderseits positiven Lasègue, linksseitig gesteigerte Eigenreflexe und nicht genau abgrenzbare Hypästhesiezonen an beiden Beinen.

Der Liquor war blutig verfärbt, das EEG und die Carotisangiographien zeigten hingegen keinen eindeutig pathologischen Befund.

Bei der zweiten Aufnahme am 14.9.1970 zeigte die Patientin rechts eine sensomotorische Hemiparalyse mit Beteiligung der Hirnnerven V und VII, sowie eine inkomplette rückläufige Pseudobulbärparalyse mit abgeschwächtem Schluck- und Würgereflex und eine Aphasie. Vom 4.8. an hatte sich die Patientin in Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus befunden, wohin sie wieder unter dem Bilde eines apoplektischen Insultes mit linksseitiger Hemiplegie eingewiesen worden war. Die Pn konnte in diesem Fall histologisch gesichert werden. Diese Patientin zeigte also sowohl die Symptome eines apoplektischen Insultes und die der Subarachnoidalblutung als auch Hirnstammsymptome bei der zweiten Aufnahme.

Ebenso wie die cerebralen Allgemeinsymptome sind auch die auf eine vaskuläre Affektion hinweisenden cerebralen Herdsymptome keinesfalls an das Vorliegen einer oft auf das Finale hinweisenden Nieren-Affektion geknüpft. Sie können

vielmehr sogar bei sonst noch völlig unverdächtigem Befund durchaus "die Ouverture des gar nicht so selten durch Schübe und Remissionen gekennzeichneten Krankheitsbildes sein" (BECKER).

Vom 20.9.1962 bis zum 24.9.1962 wurde in der hiesigen Neurologischen Klinik ein 56-jähriger Patient behandelt, der seit Mitte August des gleichen Jahres eine Schwäche erst des rechten und dann des linken Beines bemerkte. Dabei handelte es sich insbesondere um eine Fußheberschwäche, zu der Schmerzen in beiden Füßen und seit September auch Kribbeln und eine Schwäche der linken Hand hinzu kamen. Bei der Aufnahmeuntersuchung wurden Sensibilitätsstörungen und Paresen im Sinne der anamnestischen Angaben festgestellt.

Am 21.9. entwickelte sich ein Status epilepticus, der mit Blickwendung und Nystagmus nach rechts begann. Das sofort abgeleitete EEG ergab schwere Allgemeinveränderungen mit krampfspezifischen Zeichen und einen Fokus mit Krampfspitzen und delta-Wellen links frontal. Der Status konnte mit Luminal coupiert werden und nachmittags war der Patient wieder ansprechbar. Trotz Infusionstherapie, Sauerstoffinhalationen und Antibiotika entwickelte der Patient dann jedoch eine zunehmende Hirndrucksymptomatik mit Somnolenz, Hyperthermie sowie Tachycardie und schließlich einer Atemlähmung bei wiederholt auftretenden kurzzeitigen Anfällen. Am 24.9. erfolgte der Exitus. Der Obduktionsbericht gab neben entzündlichen Veränderungen der Colonschleimhaut und einer chronischen Hepatitis mit beginnendem zirrhotischen Umbau Aufschluß über eine schwere generalisierte Arteriitis mit arteriitischen Flecknieren (die Labordaten hatten keinen Anhalt für eine eingeschränkte Nierenfunktion gegeben), Befall der Vasa nervorum des peripheren NS mit zahlreichen Nervenzelluntergängen und eine Hyalinose der Hirngefäße bei schwerem Hirnödem und allgemeinen Hirndruckzeichen.

Die Vielfalt der cerebralen Symptome findet aber auch in Affektionen des extrapyramidal-motorischen Systems, Hirnstammsyndromen, cerebellaren Symptomen und isolierten Hirnnervenausfällen sowie Alterationen des zentralen und peripheren optischen Apparates ihren Ausdruck.

In vielen Fällen können insbesondere Veränderungen am Augenhintergrund wie z.B. Stauungspapille, Fundus hypertonicus, Retinitis albuminurica bzw. hämorrhagica, Ablatio retinae und Chorioretinitis einen Baustein zur Diagnose darstellen.

Hörverschlechterungen sowie akute Ertaubungen werden im klinischen Erscheinungsbild der Pn nur gelegentlich vermerkt. Dies ist eigentlich um so auffälliger, als wohl enge Beziehungen zwischen der Pn und dem noch wenig bekannten Cogan-Syndrom, auf das später noch gesondert eingegangen wird, angenommen werden dürfen.

Ein Beispiel dafür, welche Rolle die Pn für das Auftreten eines Cogan-Syndroms spielen dürfte, kann folgende Beobachtung aus der hiesigen Neurologischen Klinik darstellen:

Eine 44-jährige Patientin bot bei der Aufnahmeuntersuchung Sensibilitätsstörungen, Paralysen und Muskelatrophien, die sich jedoch unter einer Prednisonbehandlung rasch besserten. Schon auf dem Wege der Besserung trat dann plötzlich eine rasch zunehmende beidseitige Hörverschlechterung ein, die rechts mit Taubheit, links mit hochgradigem Hörverlust endete. Unter einem Dexamethason-Stoß kam es jedoch zu einer weitgehenden Wiederherstellung des Hörvermögens (nähere Angaben zu diesem Fall in Abschnitt XI).

Den Angaben der Literatur zufolge stellt der Befall des Rückenmarkes bei Pn eine Rarität dar. So fand STAMMLER zum Beispiel unter 600 der Literatur entnommenen Fälle von Pn nur 4 mal eine sichere Beteiligung des Rückenmarkes. Um so erwähnenswerter erscheinen folgende Kasuistiken: PAFZOLD und HALLER berichten von zwei ungewöhnlichen

Beobachtungen: (73)

Ein 52-jähriger Patient entwickelte innerhalb einer Woche das Bild einer Landry-Paralyse. Zu unspezifischen Allgemeinsymptomen gesellten sich zunächst Parästhesien an Händen und Füßen. Innerhalb der nächsten zwei Tage entwickelten sich dann motorische Ausfallserscheinungen, die einen progredienten Verlauf bis hin zur Tetraplegie und Paralyse der Rumpf- und Atemmuskulatur nahmen. Eine beiderseitige Ptosis und eine periphere Facialisparese links wiesen auf eine Beteiligung der Hirnnerven hin. Durch febrile Temperaturen, eine stark beschleunigte BSG und eine hochgradige Leukocytose wurde der Verdacht nach negativ verlaufenden virologischen und bakteriologischen Untersuchungen auf eine myköse Sepsis gelenkt, nachdem auch eine Porphyrurie zumindest laborchemisch ausgeschlossen worden war. Der Exitus trat nach 14 Tagen ein und die Obduktion lieferte den völlig überraschenden Befund einer ubiquitären Pn der präkapillären Arteriolen und einer schweren Alteration der peripheren Nerven (Markscheidenzerfall, degenerierende Achsenzylinder) sowie der motorischen Wurzeln.

Ein 59-jähriger Patient klagte seit dem Herbst 1971 neben Schwäche, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit und Völlegefühl über diffuse Oberbauchbeschwerden. Der röntgenologische Befund einer Porzellangallenblase und eine Gallenanamnese gaben Anlaß zur Cholecystektomie. Im März 1972 traten dann Waden- und Knöchelschmerzen und eine beiderseitige jedoch links betonte Fußheberschwäche auf. Wenig später wurde der Patient dann von plötzlich auftretenden heftigen Rückenschmerzen überrascht, unter denen sich ein komplettes Querschnittssyndrom ab Th 10 ausbildete. Die nun eingeleitete umfangreiche Tumordiagnostik verlief ergebnislos. Die Diagnose wurde erst in tabula gestellt. Neben den periarteriitischen Veränderungen fast aller Organe imponierten insbesondere mehrere Erweichungszonen im unteren Thorakalmark.

BECKER berichtet von einem 46-jährigen Patienten, der von einer auswärtigen chirurgischen Klinik mit der Verdachtsdiagnose "Kompressionsmyelitis" eingewiesen wurde. Anamnestisch berichtete der Patient, der vorher nie ernstlich krank gewesen war, von einer Sensation im Januar 1955, die er wie einen vom Rücken in die Beine ausstrahlenden elektrischen Schlag beschrieb. Damals zeigten die Muskulatur der Beine und der Detrusor vesicae passagere Lähmungserscheinungen. Im Juni 1955 unterzog sich der Patient wegen einer seit drei Jahren bestehenden Analfistel einer Operation, die auch komplikationslos verlief. Kurz vor der Entlassung traten jedoch plötzlich insgesamt sieben kurz hintereinander folgende Schüttelfröste mit einem Temperaturanstieg auf 40 Grad auf. Unterhalb der Brustpartie stellte sich ein Verlust der Sensibilität ein, die Muskulatur der Beine war so weitgehend paralytisch, daß der Patient die Beine nur noch im Liegen etwas anziehen konnte. Zudem bestand eine Harn- und Stuhlinkontinenz. Durch die neurologische Untersuchung in der hiesigen Klinik wurde die Grenze der Sensibilitätsanfälle in Höhe von Th 7-8 lokalisiert, der Liquorbefund erwies sich als unauffällig, jedoch imponierte eine erheblich beschleunigte BSG. Unter Berücksichtigung eines schon im April des Jahres vorausgegangenen Krankheitsschubes, einer konstant hohen BSG und einer Eosinophilie wurde die auf einen Verschluß der vorderen Spinalarterie hindeutende neurologische Symptomatik verdachtsweise einer Pn zugeordnet. Auch diesmal schien der Krankheitsschub ohne letalen Ausgang abzuklingen, da die Schüttelfröste immer seltener auftraten und die Temperatur in den subfebrilen Bereich absank. Der Patient kam dann aber doch in den Morgenstunden des 17.8. akut unter den Zeichen einer Lungenembolie ad exitum. Die Obduktion und die histologischen Untersuchungen bestätigten die vermutete akute Todesursache (Lungenarterienembolie) und erbrachten den

außerordentlich seltenen jedoch schon klinisch vermuteten Befund einer fast ausschließlich auf das Rückenmark beschränkten Pn.

Die Schädigungen des peripheren NS nehmen in der Skala der neurologischen Symptome bei der Pn zweifelsohne die erste Stelle ein. Sie finden sich nämlich in etwa der Hälfte aller Fälle von Pn (97) . Das klinische Erscheinungsbild der Alterationen kann durch Störungen der Willkürmotorik bis hin zur vollständigen Paralyse, durch heftige Schmerzen, die zuweilen als "rheumatische Beschwerden" mißdeutet werden, durch alle Qualitäten betreffende Sensibilitätsstörungen, Parästhesien, Hyperalgesien ("Bettdecke tut weh") und durch den Verlust der Tiefensensibilität gekennzeichnet sein.

In den meisten Fällen summieren sich die Symptome zu dem Bild einer Polyneuritis, die sich in Form eines symmetrischen Verteilungstypus oder aber einer ungewöhnlicheren Mononeuritis multiplex dokumentieren kann. Bei der letzteren zeigt sich eine interessante Parallele zu der das gesamte klinische Erscheinungsbild der Pn kennzeichnenden Regellosigkeit, die quasi durch die Mononeuritis multiplex imitiert wird.

Obschon die Mononeuritis multiplex kein absolutes Privileg der Pn darstellt, kann sie somit als nahezu prototypisch für die Pn gelten, sofern das Krankheitsbild nicht noch durch einen zusätzlich bestehenden Diabetes mellitus, in dessen Verlauf sich ebenfalls eine von der Mononeuritis multiplex der Pn nicht zu unterscheidenden Manifestationsform der Polyneuritis diabetica zeigen kann, kompliziert wird (13).

Die Unberechenbarkeit der polyneuritischen Symptome gilt auch für die Frage nach der Vorherrschaft der sensiblen oder motorischen Komponente. Beide können am Anfang des Beschwerdebildes stehen, gleichzeitig in gleich starker Ausprägung auftreten oder aber sich im Verlauf des Krankheitsgeschehens in der Vorherrschaft gegenseitig ablösen. So können etwa nach zunächst deutlichen Sensibilitätsstörungen die Paresen in den Vordergrund treten, die dann rasch von ausgeprägten Atrophien gefolgt werden.

In diesem Zusammenhang sei eine Mononeuritis multiplex an einem Patienten mit der histologisch bestätigten Diagnose einer Pn demonstriert, der sich vom 15.12.1970 bis zum 7.1.1971 in der hiesigen Neurologischen Klinik in stationärer Behandlung befand:

Der 45-jährige Patient verspürte im Sommer 1970 erstmalig Schmerzen in der rechten Wade. Im September trat dann eine Lähmung des rechten Fußes ein, die sich innerhalb von 14 Tagen spontan zurückbildete. Die gleichen Beschwerden traten jedoch bald darauf am linken Fuß auf, wozu sich später noch eine motorische Schwäche beider Unterschenkel hinzugesellte. Im November stellten sich eine Lähmung des rechten Daumens und Zeigefingers ein, sowie zusätzlich Parästhesien, die sich auf die ganze rechte Hand und den Unterarm ausbreiteten. Eine Woche vor der stationären Aufnahme traten zudem Kribbelparästhesien an der linken Hand und am linken Unterarm auf.

Der Versuch einer Klassifizierung der polyneuritischen Symptome kann nur bei einer größeren Zahl von Patienten mit einem derartigen Beschwerdekomples gelingen.

NEUNDÖRFER hat insgesamt 97 Fälle von Polyneuritis ausgewertet und kam zu folgenden Ergebnissen: (72)

Eine symmetrisch ausgebreitete sensible Manifestationsform zeigte sich in nur etwa 6% der untersuchten Fälle, während sich eine symmetrisch motorische Form dagegen in etwa der Hälfte der Fälle fand. Fast ebenso häufig waren aber auch die asymmetrischen Formen im Sinne einer Mononeuritis multiplex anzutreffen.

Spontane Schmerzen wurden in etwa 80% der Fälle angegeben. Regelrechte Ausfallserscheinungen waren aber in etwa $\frac{3}{4}$ rein oder zumindest überwiegend motorischer Art. Zwischen oberen und unteren Extremitäten bestanden dabei Unterschiede. So fanden sich an den Armen die Paresen im distalen Bereich doppelt so häufig wie im proximalen Bereich, während an den

Beinen dieses Verhältnis nicht so unterschiedlich ausgeprägt war. Störungen der Oberflächensensibilität hingegen waren an den Armen viermal so häufig distal wie proximal anzutreffen. An den Beinen betrug dieses Verhältnis sogar etwa 12 : 1.

Eine unterschiedliche Verteilung der Symptome auf verschiedene Gliedmaßengruppen beobachtete auch STAMMLER, der die nur auf eine Gliedmaßengruppe begrenzten Empfindungsstörungen doppelt so häufig an den Beinen wie an den Armen fand. Nach den Beobachtungen des Autors solien die Sensibilitätsstörungen an der Innenseite der betroffenen Extremitäten meist höher hinauftragen als an der Außenseite. Als der häufigste motorische Typ der Polyneuritis wird die distal und proximal betonte Parese der unteren Extremitäten bezeichnet, wobei also die Paresen sowohl der Fuß- und Zehenextensoren als auch der am knöchernen Becken entspringenden und am Oberschenkel inserierenden Muskelgruppen im Vordergrund stehen.

Nach den Erfahrungen NEUNDÖRFERs (72) kommen die gleichen Verteilungsmuster der Polyneuritis auch bei der Wegener'schen Granulomatose, beim Lupus erythematoses und bei der rheumatoiden Arthritis in allerdings etwas anderen Zahlenverhältnissen vor, während hier HART und GOLDING eine deutlichere Differenzierungsmöglichkeit sehen(41a).

Die Qualität des Schmerzes bei der Polyneuritis wird nach den Erfahrungen STAMMLERs als brennend (burning feet) reißend oder ziehend bezeichnet. Die Schmerzen können von solcher Intensität sein, daß die Gabe von Morphinderivaten notwendig wird. Die Sensibilitätsstörungen können alle Qualitäten gleichermaßen umfassen, jedoch kann es auch innerhalb dieser zu einer Dissoziation ihrer Lokalisation kommen. Subjektiv berichten die Patienten über Kribbeln, Brennen, Stechen; zuweilen wird auch ein "Samtgefühl" angegeben. Das ebenfalls recht häufig geäußerte Schweregefühl dürfte wohl mit den Paresen im Zusammenhang stehen.

Da die Parästhesien und neuralgiformen Beschwerden ganz im Vordergrund stehen können, unterscheiden ERBSLÖH und EISENBURG von dem polyneuritischen Syndrom noch ein neuralgisch-neuritische Syndrom, welches durch Par- und Hypästhesien, Intercostalneuralgien, Schulter-Arm-Schmerz, Cervikalneuralgien, Trigeminusneuralgien, Brennschmerz und Totalschmerz einer ganzen Extremität gekennzeichnet sein soll. Diese Gruppe soll sich aber vor allem durch das Fehlen von EMG-Veränderungen auszeichnen. (32)

Eine tabellarische Übersicht über Zahl und Verteilung der polyneuritischen Symptome bei dem in der hiesigen Neurologischen Universitätsklinik behandelten Patienten gibt die Tabelle 1.

Für eine statistische Erhebung ist die Gesamtzahl der Fälle sicher zu klein, jedoch lassen sich gewisse Tendenzen erkennen:

Sowohl die Paresen, als auch die Sensibilitätsstörungen finden sich an den oberen und an den unteren Extremitäten vorwiegend im distalen Bereich. Abweichend von den Ergebnissen NEUNDÖRFERS erscheinen hier die Sensibilitätsstörungen häufiger als die Paresen, zumindest fand sich kein einziger Patient mit rein motorischen Ausfällen. Auch die Zahl der Patienten, die eine Hirnbeteiligung oder eine Hirnnervenalteration aufwiesen, erscheint verhältnismäßig hoch.

Wie schon die von KUSSMAUL und MAIER beschriebenen Fälle erkennen lassen, kann zwar die als typische oder atypische Polyneuritis imponierende Symptomatik ganz im Vordergrund stehen, jedoch herrscht grundsätzlich kein Zweifel darüber, daß die sich hinsichtlich Regellosigkeit und Unberechenbarkeit kaum unterscheidende internistische Symptomatik sowohl die Rolle eines Vorläufers übernehmen, als auch während des gesamten Krankheitsverlaufes im Vordergrund stehen kann. Einige Symptome treten so häufig und folgenschwer in Erscheinung, daß man sie mit Fug und Recht als Kardinalsymptome bezeichnen kann.

Tabelle 1

[illegible]

In diesem Zusammenhang sind zunächst die Tachykardie und die Niereninsuffizienz bei Beteiligung der Coronarien bzw. der Nierenarteriolen an dem angiitischen Prozess zu nennen.

Da das anatomische Substrat der klinischen Auffälligkeiten von seiten dieser Organe nach allgemeiner Auffassung wohl vor allem in den zuweilen bis zur völligen Obliteration führenden periarteriitischen Veränderungen der Nierenarteriolen bzw. der Coronarien zu sehen ist, die sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten an wechselnden Gefäßabschnitten in verschieden starker Ausprägung manifestieren können, erscheint die Polysymptomatologie als Charakteristikum auch hinsichtlich der internistischen Symptomatik durchaus verständlich.

Eine Beteiligung der Niere, die in der Literatur mit 80% (108) angegeben wird, kann z.B. durch die Zeichen eines Niereninfarktes, einer mehr oder weniger akuten Glomerulonephritis oder Nephritis, einer vaskulären Schrumpfniere oder auch einer das Finale einleitenden malignen Nephrosklerose offenkundig werden. Da ein einmal in Gang gekommener angiitischer Prozess zwar narbig abheilen aber niemals rückgängig gemacht werden kann, wird die Prognose im Falle einer ausgeprägten Nierenbeteiligung besonders ungünstig. Dementsprechend kommen auch zahlreiche in den Kasuistiken der einschlägigen Literatur erwähnte Patienten unter den Zeichen einer zuweilen bis ins urämische Koma führenden Niereninsuffizienz bei meist gleichzeitig bestehender erheblicher Hypertonie ad exitum. Gelingt es allerdings, die Diagnose vor der Manifestation des Gefäßprozesses in der Niere zu stellen und eine entsprechende Therapie einzuleiten, so dürfte sich die Prognose erheblich verbessern.

Erstaunlicherweise fand sich bei den in der hiesigen Neurologischen Klinik behandelten Patienten in keinem Falle eine den weiteren Krankheitsverlauf bestimmende Nierenfunktionseinschränkung. Die Begründung hierfür könnte unter anderem darin zu sehen sein, daß die Diagnose sehr früh gestellt wurde.

Einer Beteiligung der Coronargefäße wird in der Literatur fast die gleiche Häufigkeit (66%-78%) wie der renalen Beteiligung zuerkannt, jedoch stellt sich das klinische Bild meist weniger eindrucksvoll dar. Dies kann wohl vor allem durch den im Gegensatz zum Infarktgeschehen bei der Pn langsam ablaufenden entzündlich obliterierenden Gefäßprozess mit der Möglichkeit zur Kollateralenbildung erklärt werden (108). Im EKG finden sich dementsprechend zwar häufig Erregungsrückbildungsstörungen und Zeichen einer Innenschichtschädigung, jedoch werden ausgeprägte kardiale Beschwerden verhältnismäßig selten geklagt. Eine Ausnahme macht aber die in der Literatur mit 83% (42) veranschlagte Tachykardie, welche zwar die meisten Patienten nicht erheblich alteriert, wegen ihrer kennzeichnenden Häufigkeit aber im Zusammenhang mit anderen Symptomen durchaus einen Hinweis auf die Diagnose geben kann. Bei den in der hiesigen Neurologischen Universitätsklinik behandelten Patienten fand sich eine Tachykardie in etwa der Hälfte der Fälle.

Da die fast ebenso häufig zu beobachtende Hypertonie in der Bevölkerung der Industriestaaten eine hohe Morbiditätsrate aufweist, muß diese, wenn sie a priori bestand, nicht unbedingt ein Zeichen der renalen Manifestation des angiitischen Prozesses darstellen. Tritt sie jedoch erst im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens auf, so läßt sie sich fast immer als Zeichen einer renalen Beteiligung des Gefäßprozesses werten (96).

Als weiteres Kardinalsymptom können rezidivierende und zuweilen sogar im Vordergrund des Beschwerdebildes stehende anamnestisch oft weit zurückreichende abdominelle Schmerzen meist im Bereich des Oberbauches gelten. Von den vielfältigen Ursachen mögen hier nur einige aus der zur Verfügung stehenden Literatur zusammengestellte Beispiele erwähnt werden:

- rote Leberinfarkte,
- durch den Gefäßverschluß provozierte Cholecystitis oder Appendizitis,
- Pankreasinfarkte mit nachfolgender Autolyse,
- Obliteration von Mesenterialgefäßen mit Ileussyndromatik und zuweilen Perforation eines nekrotischen Darmabschnittes

Das Nebeneinander einer Verschlußsymptomatik der Mesenterialarterien, die auch als Orthner'sches Syndrom bekannt ist und den Zeichen einer Polyneuritis kann an folgendem Fall aus der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf veranschaulicht werden:

Eine 64-jährige Patientin wurde erstmalig 1964 in der hiesigen 2.Medizinischen Klinik und Poliklinik wegen eines kardialen Beschwerdebildes behandelt. Schon vor ihrer Einweisung in die Neurologische Universitätsklinik am 22.4.1965 klagte sie über Mißempfindungen in beiden Beinen sowie über eine bis zur Gehunfähigkeit fortschreitende Schwäche der Beinmuskulatur.

Bei der Aufnahmeuntersuchung gab die Patientin neben Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust, starkes Schwitzen und allgemeine Schwäche, auch ein Beklemmungsgefühl in der Brust, Kopfschmerzen und seit drei Wochen bestehende Magenschmerzen an. Zudem klagte sie über ziehende Schmerzen im Bereich der rechten Schulter und im rechten Arm, ein Stechen in den Fingern der rechten Hand, sowie über distal betonte Schmerzen und Taubheitsgefühle in den Beinen. Die ASR waren beiderseits erloschen, links war auch der PSR nicht mehr sicher auslösbar. Unter einer Prednisontherapie wurde neben einer Besserung der subjektiven Schmerzsymptomatik auch eine weitgehende Normalisierung des Reflexverhaltens objektiviert.

Am 26.7. entwickelte die Patientin jedoch plötzlich eine Ileussympomatik mit heftigen Bauchschmerzen, Erbrechen, Kollapsneigung und zunehmender Somnolenz. Die Laparatomie ließ beginnende Ernährungsstörungen verschiedener Darmabschnitte bei multiplen Gefäßverschlüssen der Mesenterialarterien erkennen. Eine noch ausgedehntere Objektivierung des zweifellos vorliegenden generalisierten Gefäßprozesses war leider nicht möglich, da nach dem postoperativ erfolgten Exitus eine Obduktion verweigert wurde.

Die Kombination eines oder mehrerer der erwähnten Kardinalsymptome (Niereninsuffizienz oder Nephritis, Hypertonie, Tachykardie, rezidivierende Oberbauchbeschwerden) mit neurologischen Auffälligkeiten kann es zuweilen ermöglichen, unter besonderer Berücksichtigung der Anamnese die Diagnose schon rein klinisch mit hohem Wahrscheinlichkeitsgrad zu stellen.

Für das Nebeneinander der erwähnten Kardinalsymptome und neurologischen Symptome, insbesondere denen einer Polyneuritis, wird von manchen Autoren auch der Begriff "Achsensymptome" benutzt.

Grundsätzlich ist aber die Beachtung aller internen Vorläufer und Begleitsymptome von Bedeutung.

STAMMLER fand unter 600 ausgewerteten Fällen 257 mal eine Gelenkbeteiligung. Diese manifestiert sich häufig im Frühstadium des Krankheitsablaufes mit Schmerzen, Schwellungen und Rötung, seltener auch einmal durch einen Erguß. Folgeerscheinungen können Versteifungen, Kontrakturen und die Sudeck'sche Knochenatrophie sein.

Dem Charakter der Pn entsprechend treten die Gelenkschwellungen in Schüben auf, die von zuweilen langdauernden Remissionen unterbrochen werden. Die polyarthritischen Schübe im Rahmen einer Pn können, besonders wenn sie als einziges Vorläufersymptom auftreten, durchaus einmal die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen eine primär-chronische Polyarthrit

Den Angaben der Literatur zufolge sollen sie jedoch nur selten mit dauerhaften Gelenkdeformierungen verbunden sein und sich im Gegensatz zur primär-chronischen Polyarthrititis nur an größeren Gelenken manifestieren. (32)

Bei einem in der hiesigen Neurologischen Klinik behandelten Patienten trat eine Polyarthrititis 22 Jahre vor den ersten neurologischen Symptomen, die zur Diagnose der Pn führten, auf. Es waren in diesem Falle jedoch vorwiegend die kleinen Gelenke befallen. Bei einer anderen hier beobachteten Patientin traten arthritische Symptome im Schulter-Arm-Bereich, aber auch an den Hand- und Fingergelenken 9 Jahre vor der Diagnosestellung der Pn auf. Röntgenologisch ließen sich sub-enchondrale Geröllcysten nachweisen.

Auf die Problematik der Abgrenzung zwischen Angiitis bei rheumatischer Arthritis bzw. PcP und der Pn mit Gelenkbeteiligung wird im Abschnitt XI besonders eingegangen werden.

Im Kindesalter soll die Epistaxis in 15% der Fälle als Frühsymptom auftauchen (108).

Kurzatmigkeit, Cyanose bei globaler Ateminsuffizienz, Husten und Hämoptyse, sowie die Zeichen eines Cor pulmonale bei Pulmonalsklerose treten meist erst im weiteren Krankheitsverlauf als Zeichen einer pulmonalen Beteiligung hinzu. Ulcerationen und Nekrosen im Bereich des Respirationstraktes wie z.B. Nasenseptum-perforationen werden dagegen mehr der sogenannten Wegener'schen Granulomatose zugeordnet (vergl. Abschnitt X).

Besondere Bedeutung kommt jedoch wiederum einem manifesten Asthma bronchiale zu, da es häufig die Rolle eines Vorboten übernimmt. Bei 3 von 15 in der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelten Patienten bestand ein Asthma bronchiale schon viele

Jahre vor der Diagnosestellung der Pn. Auffälligerweise fand sich bei allen drei Patienten eine Eosinophilie, welche bei den übrigen Patienten vermißt wurde. Diese Beobachtung entspricht weitgehend den Angaben der Literatur (96, 108, 109).

Die Manifestation des angiitischen Prozesses an endokrinen Drüsen oder endokrin aktivem Gewebe führt nur in Ausnahmefällen zu einer ausgeprägten endokriologischen Symptomatik und ist somit für die klinische Diagnose seltener von Bedeutung. Lediglich der Beteiligung des Hodens kommt insofern eine größere Beachtung zu, da hier entnommenes Gewebe zur histologischen Untersuchung den Verdacht auf einen angiitischen Prozess gelegentlich eindeutiger erhärtet, als Probeexcisionen, die im Bereich der Extremitätenmuskulatur durchgeführt wurden.

An der Haut beobachteten schon KUSSMAUL und MATER als Zeichen der Periarteriitis nodosa perlschnurartig angeordnete subcutane Knötchen. Diese sind in der Folgezeit aber doch nur recht selten gesehen worden.

Andere Hauterscheinungen, wie zum Beispiel eine Urtikaria oder ein Erythema nodosum sind jedoch von zahlreichen Autoren als relativ häufige Vorläufer-Symptome beschrieben worden. ERBSLÖH und EISENBURG sahen bei 32 Patienten 3 mal eine Purpura.

Gangränbildungen und Nekrosen der Akren, die eher für die Endangiitis obliterans als charakteristisch gelten, fanden sich bei den 32 von ERBSLÖH und EISENBURG behandelten Patienten 6 mal.

Das Raynaud'sche Phänomen wurde bei den 15 in der hiesigen Neurologischen Klinik behandelten Patienten nur in einem Falle und zwar schon im Frühstadium beobachtet.

Da die Hauterscheinungen bei der Pn aber auch einmal ganz im Vordergrund des klinischen Bildes stehen können, grenzt STROEBE eine isolierte Hautform der Pn ab, die prognostisch besonders günstig sein soll und deshalb als "Periarteriitis nodosa cutanea benigna" bezeichnet wird. Sie taucht vor allem im dermatologischen Schrifttum wiederholt auf. (98)

Es finden sich dabei im Unterhautgewebe derbe rötliche zuweilen livide verfärbte Knötchen, zudem bestehen Allgemeinsymptome und entzündungsspezifische Laborbefunde. Da der Verlauf aber meist günstig ist, tritt oft eine spontane Remission ohne Residuen ein.

Zu den Seroreaktionen sei erwähnt, daß der Waaler-Rose Test zuweilen pathologisch ausfallen kann und in einem gewissen Prozentsatz auch der Rheumafaktor nachzuweisen ist (nach BURCK in 25% bzw. 20%) Erstaunlich häufig wird aber auch in 15% der Fälle ein falsch positiver WAR gefunden (19,108).

Will man eine Aussage hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Symptome machen, so stößt man in der Literatur auf unterschiedliche Angaben. Dies mag zum einem darauf beruhen, daß gerade bei einem so poly-symptomatischen Krankheitsbild wie der Pn Prozentangaben nur dann allgemeine Bestätigung finden können, wenn eine sehr große Zahl von Fällen überblickt wird, zum anderen aber in der Dissotiation zwischen pathologisch-anatomischen Befunden und der Klinik seine Ursache haben. Als Beispiel sei hier die Häufigkeitstabelle aus einer Langzeitstudie der Mayo-Klinik über 130 Patienten (35) angeführt:

Tabelle 2

Symptom		Fallzahl	Prozentsatz
allgemein:	Fieber	99	76%
	Gewichtsverlust	92	71%
artikulär:		76	58%
	Arthralgie	43	
	Arthritis	33	
epidermal:		75	58%
	flüchtiges Exanthem	37	
	Petechien	36	
	Noduli	24	
	Ulcerationen	88	
	Livedo reticularis	6	
	Pruritus	3	
	Raynaud-Syndrom	2	
nervös:		72	55%
	Polyneuritis	68	
	cerebrovask. Störung	4	
pulmonal:		50	38%
	Bronchitis	26	
	Pneumonie	21	
	Asthma	20	
	Pleuritis	5	
	Hämoptoe	4	
Myalgien:		39	40%
gastrointestinal:		18	14%
	Duodenalulcus	11	
	Mundgeschwür	4	
	Magengeschwür	4	
	Melaena	3	
	Hämatemesis	1	
	Ikterus	1	
	Mesenterialinfarkt	1	
kardial:		13	10%
	Herzinsuffizienz	8	
	Angina pectoris	3	
	Pericarditis	2	
	Myokardinfarkt	1	
renal:		11	8%
	Seitenschmerzen	9	
	Hämaturie	5	

Fortsetzung von Tabelle 2

Symptom	Fallzahl	Prozentsatz
vaskulär:	7	5%
Phlebitis	4	
Arterienverschluß	2	
Lymphangitis	1	
genital:	3	2%
Epididymitis	2	
Orchitis	1	

Auch wenn hier nicht alle in der Literatur beschriebenen klinischen Beobachtungen berücksichtigt werden konnten, ist bisher doch versucht worden, die Polysymptomatologie der Pn zu veranschaulichen. Die sich daraus ergebenden Probleme für Diagnose und Differentialdiagnose, die BUEGER zu dem Ausspruch, daß die Pn "eine wahre Fundgrube der Fehldiagnosen" sei, veranlaßten, werden anhand von Unterlagen der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf und der Literatur in den nächsten beiden Abschnitten erörtert.

VI. ZUR DIAGNOSE

Da die Pn ein häufig durch Schübe und Remissionen gekennzeichnetes Krankheitsbild ist, wobei die einzelnen Schübe sich in einer durchaus unterschiedlichen Symptomatik dokumentieren können, wird die besondere Bedeutung der Anamnese ohne weiteres verdeutlicht. Da sich bei der Erhebung des klinischen Befundes nur der momentane Zustand des Patienten erfassen läßt, kann sich die Pn als scheinbar monosymptomatisch bei Vorherrschen nur eines einzigen Symptoms der klinischen Diagnose entziehen, während das momentan dominierende klinische Erscheinungsbild im Zusammenhang mit früheren Beschwerden des Patienten in manchen Fällen sogar schon ein "Achensyndrom" ergeben kann. Ein besonders anschauliches Beispiel hierfür ist unter anderem folgender der Literatur entnommener Fall:

Die Diagnose der Pn wurde bei dem Patienten erst kurz vor dem Tode gestellt, weil lediglich polyneuritische Beschwerden als einziges Symptom bestanden. Labor- und Röntgenuntersuchungen, Liquor- und EEG-Befund waren ohne pathologisches Ergebnis. Die mehrjährige Anamnese erwies sich jedoch als recht kennzeichnend, beinhaltete sie doch "rheumatische Schmerzen" in den großen Gelenken und in der Nackenmuskulatur, wadenkrampfartige Schmerzen und Kältegefühl im linken Fuß sowie Obstipationen. Zudem wurde wegen rezidivierender Oberbauchbeschwerden eine Cholecystektomie durchgeführt. Eine histologische Untersuchung des Präparates hätte vielleicht auf die Spur führen können.

(62)

Die Tabelle 3 gibt in chronologischer Reihenfolge eine Übersicht über die anamnestisch faßbaren Symptome der in der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf behandelten Patienten, die als Pn imponierten.

Tabelle 3

Zeit:	Vor mehr als 5 Jahren bis zur Aufnahme	vor 5-3 Jahren	vor 3-1 Jahr	vor 1 - 1/2 Jahr
Pat:				
m.47				Gewichtsabnahme Leistungsabfall Hepatitis
f.44			Asthma br.	
m.27			Cortison	
m.36	vor 12 J. Ikterus			
f.64			apoplekti- former Zu- stand Krampfanfall	Herzinsuffizienz Dyspnoe, Ikterus
m.41		cerebrale Durchblutungs- störungen		
m.61	vor 37 J. häufige Tonsillitiden und Tonsillarabszess vor 23 J. Polyarthri- tis, Pyramidon			
m.68				
m.45	vor 26 J. chron. Osteomyelitis		Husten Auswurf Bronchitis	
f.48	seit 24 J. Asthma br. seit 10 J. Cortison			
m.60	vor 18 J. Hirnnervenaus- fälle, vor 10 J. Ohnmachts- anfall, seit 13 J. Asthma br. seit 8 J. Kopfschmerzen			
f.54				
f.38				apoplekt. Insult
f.46	seit 8 J. Arthritis seit 7 J. Cortison M. Raynaud			
f.56	vor 18 J. Ikterus Ödeme, Bauchschmerzen Serumtherapie			
m.38	seit 10 J. Alkoholabusus		Fieberschübe Gelenkbeschw.	Sprachstörungen Ohnmachtsanfälle (Epilept. Anfälle?)

1/2 - 1/4 Jahr

1/4 Jahr - 2 Wochen

2 Wochen bis Aufnahme

Doppelbilder
Hypästhesien

Rö:Lungeninfiltrate
Gewichtsabnahme
Bauchschmerzen

Magenschmerzen, Par- und
Hypästhesien, Schmerzen

Doppelbilder
psych.auffällig
Hyp-u.Parästhesien Magenschmerzen, Ge-
wichtsabnahme

psychisch auffällig

Schmerzen in den
Füßen Paresen, Par- und
Hypästhesien

Sehverschlechterung Kopfschmerzen
Doppelbilder Gewichtsabfall,
allg.Schwäche
Bauchschmerzen, Nausea
allg.Schwäche, Pneumonie
Binotalallergie

Parästhesien, Schmerzen,
Paresen

Kopfschmerz, Nacken-
steifheit, Doppelbilder
Parästhesien, Subarachnoi-
dalblutung, Gliederschmerzen

Kopfschmerz, Ohnmacht
(Subarachnoidalblutung)

Fieber, arthri-
tischer Schub

Ikterus, Ödeme
Temperaturerhöhung
Thrombophlebitis

Paresen, Schmerzen

Parästhesien

Bewußtseinseintrübung

Selbst dann, wenn die klassische Symptomkombination (abdominelle Attacken, Nephritis, Polyneuritis) den Kliniker zuweilen berechtigen würde, die Diagnose bereits vor dem Pathologen zu stellen, wird man tunlichst zur Sicherung der Diagnose auf Gewebsentnahmen nicht verzichten.

ERBSLÖH und EISENBURG entnahmen von 1951 - 1961 insgesamt 85 Probeexcisionen aus der Skelettmuskulatur bei klinischem Verdacht auf Pn, wovon 31 bereits bei der Erstentnahme einen pathologischen Befund zeigten. (1

Nach den Erfahrungen der genannten Autoren sind nicht nur die morphologischen Veränderungen der Gefäßstruktur für die Pn kennzeichnend, vielmehr sehen sie auch in bestimmten histopathologischen Merkmalen der Muskulatur (neurogene Atrophie, ischämische Degeneration, interstitielle Herdmyositis) im Zusammenhang mit der Klinik einen diagnostischen Hinweis. Diese Ansicht dürfte für die histologische Beurteilung von Probeexcisionen, die ja häufig aus Skelettmuskelgewebe bestehen, eine nicht unerhebliche Bedeutung haben.

Selbst Mehrfach-Entnahmen mit negativem Untersuchungsergebnis können bei entsprechender klinischer Symptomatik das Vorliegen einer Pn nicht ausschließen.

Nach den Erfahrungen von RASENACK kann sogar eine im gleichen Muskelbezirk durchgeführte Kontrollbiopsie bei vorherigem positiven Befund später negativ ausfallen(82).

Bei zweien der in der Neurologischen Universitätsklinik behandelten Patienten konnte eine sichere pathologisch-anatomische Diagnose trotz des klinischen Verdachtes erst in tabula gestellt werden, bei fünf Patienten wurde eine eindeutige histopathologische Diagnose schon intra vitam gestellt.

Zuweilen bringt auch die Entnahme von Lebergewebe einen histologischen Hinweis. Die Leberblindbiopsie sollte jedoch nur bei normalen Gerinnungsverhältnissen und nach Ausschluss einer Hypertonie durchgeführt werden. (19)

In der zur Verfügung stehenden Literatur wird noch eine Reihe weiterer Biopsiemöglichkeiten empfohlen. So soll sich nach BURK anlässlich einer Nierenbiopsie die Mitnahme des häufig befallenen perirenaln Fettgewebes lohnen. Diese Maßnahme sollte aber nur unter Augenschein vorgenommen werden (19).

Auch die Hodenbiopsie unter Mitnahme von Skrotalhaut wird als diagnoseweisend angesehen, die Trefferquote (19) soll sogar recht hoch sein (30%).

Ferner sei auf die Möglichkeit einer PE der Haut, der Rektumschleimhaut und der Mitnahme von mesenterialem Fettgewebe anlässlich einer Laparoskopie hingewiesen.

Die Röntgenuntersuchung der Lunge erscheint auf Grund der mannigfaltigen Befunde wenig geeignet, einen spezifischen Hinweis auf die Diagnose zu geben, da das Spektrum der Befunde von diffusen Verschattungen, die zuweilen besenreisierartige Form oder auch Schneeballform annehmen können, über fokale pneumonische Infiltrationen und Pleuraergüsse bis zum Bild der sogenannten Stoppelfeldlunge reicht (19, 96, 108).

Die Angiographie wird von Autoren wie FERRIS, LEVINE und VIELHAUER in das diagnostische Programm eingereiht.

Die Angiographie der peripheren Gefäße soll durch Gefäßabbrüche, Kaliberschwankungen und Aneurysmen gekennzeichnet sein. VIELHAUER spricht sogar von einem besonderen diagnostischen Wert, und nach seinen Erfahrungen sind Kaliberschwankungen der mittleren und kleinen Arterien sowie multiple Aneurysmen an peripheren oder visceralen Arterien nahezu pathognomonisch. Der Autor empfiehlt wegen der häufigen renalen Beteiligung im Verdachtsfalle immer eine selektive renale Angiographie, bei entsprechender organspezifischer Symptomatik von Seiten anderer Organe

ist diesen der Vorzug zu geben. Die Treffsicherheit wird mit 80% veranschlagt, so daß die Diagnose, ergänzt durch Haut- und Muskelbiopsien, in nahezu 100% der Fälle intra vitam zu stellen sein müßte(102).

HILAL sah in der Angiographie bei einem 17 Monate alten Mädchen sogar Einengungen und Abweichungen der Arteriae lenticulostriatae an ihren Ursprüngen.

Die angiographisch gestellte Diagnose der Pn wurde durch die Obduktion, die eine Arteriitis der Arterien der Hirnbasis in allen Stadien aufdeckte, bestätigt. (43)

Während somit die Angiographie neben den histologischen Untersuchungen von Gewebeteilen aus klinisch auffälligen Körperbereichen eine hohe Trefferquote hinsichtlich der Diagnose aufweist, kann das EEG zwar einen Hinweis auf eine diffuse Hirnschädigung oder auf einen umschriebeneren Krankheitsherd geben, jedoch bei der Frage nach dem zugrunde liegenden Prozeß nur wenig hilfreich sein.

ERBSLÖH und EISENBURG fanden cerebrale Allgemeinveränderungen oder passagere Herdsymptome nur bei etwa 20% ihrer Pn-Patienten.

Von ganz entscheidender diagnostischer Bedeutung - selbst bei Fehlen eindeutiger klinisch-neurologischer Befunde - scheint häufig das EMG zu sein. So kann der elektromyographische Befund selbst bei solchen Patienten, die zunächst über "rheumatische Beschwerden" klagen, die in Wirklichkeit aber bereits Ausdruck einer neuromuskulären Affektion sind, den Entschluß zu PE wesentlich erleichtern und damit schon im Frühstadium zur Diagnosesicherung beitragen. (BECKER)

Die Laborwerte werden zuweilen durch die Funktionseinschränkungen bestimmter Organe wie zum Beispiel Leber oder Niere gekennzeichnet, es finden sich aber in der Regel keine derart charakteristischen laborchemischen Befunde, die für die Pn beweisend sein könnten.

Nach den Auswertungen der Literatur und dem zur Verfügung stehenden Krankengut zu urteilen, liegen von Fall zu Fall die Zeichen einer mehr chronischen oder mehr akuten Entzündung vor. Bei den in der hiesigen Neurologischen Klinik behandelten Patienten fand sich in jedem Fall eine erhöhte BSG und in 2/3 der Fälle eine Leukocytose.

Die Elektrophorese zeigte bis auf 2 Ausnahmen pathologische Veränderungen. Eine Eosinophilie fand sich dagegen nur 3 mal und zwar bei den Patienten, die auch die Symptome eines Asthma bronchiale zeigten. Eine Anämie wurde dagegen wieder recht häufig angetroffen. Das Differentialblutbild war nur bei 2 Patienten im Sinne einer Linksverschiebung verändert. Übereinstimmend mit den Angaben der Literatur wurde bei 3 Patienten der Rheumafaktor nachgewiesen und in einem Fall ein schwaches LE-Zellphänomen nachgewiesen.

Die Tabelle 4 gibt die Befunde im einzelnen wieder.

Tabelle 4

Patient:	m.47	f.44	m.27	m.36	f.64	m.41	m.61	m.68	m.45	f.48	m.60	f.54	f.38	f.46	m.56	m.38
BSG	$\frac{58}{88}$	$\frac{98}{130}$	$\frac{70}{100}$	$\frac{64}{100}$	$\frac{112}{128}$	$\frac{83}{100}$	$\frac{40}{65}$	$\frac{72}{100}$	$\frac{77}{117}$	$\frac{11}{33}$	$\frac{30}{70}$	$\frac{86}{127}$	$\frac{34}{65}$	$\frac{63}{95}$	$\frac{70}{98}$	$\frac{60}{100}$
Leukocytose																
path.Elektrophorese:	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Albumine	o.B.	30%	32%	45%	29%		43%	37%	35%	42%		35%	o.B.	48%	36%	57%
alpha1	o.B.	7%	12%	o.B.	8%		o.B.	10%	9%	7%		12%	o.B.	o.B.	8%	o.B.
alpha2	11%	13%	13%	13%	o.B.		o.B.	20%	19%	11%		18%	14%	o.B.	14%	12%
beta	o.B.	9%	18%	18%	o.B.		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.		o.B.	o.B.	o.B.	o.B.	14%
gamma	30%	41%	25%	22%	36%		28%	o.B.	o.B.	o.B.		o.B.	o.B.	32%	29%	o.B.
Eosinophilie		+							+							
Anämie			+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Rheumafaktor					+		+							+	+	u.IE
zirkulierende Antikörper	+															
Linksverschiebung									+							

VII. ZUR DIFFERENTIALDIAGNOSE

Da reduzierter AZ, subfebrile Temperaturen, hohe BSG und Elektrophoresediagramm ohnehin schon in erster Linie an einen konsumierenden Prozeß denken lassen, bedarf die Notwendigkeit der differentialdiagnostischen Abgrenzung gegen ein Tumorleiden nicht erst der besonderen Erwähnung, zumal selbst die diagnostisch für die Pn recht wegweisenden polyneuritischen Symptome im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms auftreten können.

Wie auch aus dem zur Verfügung stehenden Krankengut ersichtlich, muß oft erst das ganze Arsenal der Tumordiagnostik aufgeboten werden, ehe man zumindest soviel Klarheit gewinnt, daß der Weg für spezielle therapeutische Maßnahmen offen ist.

Besondere differentialdiagnostische Probleme können sich aber auch hinsichtlich der Abgrenzung zur diabetischen Neuropathie stellen.

Eine klinische Differenzierung, nach der die diabetische Neuropathie mehr symmetrisch und überwiegend sensorisch sein soll, hat für die Diagnose und Differentialdiagnose wohl kaum Bedeutung, zumal selbst die für die Pn in gewisser Hinsicht pathognomonische Mononeuritis multiplex auch im Rahmen der diabetischen Neuropathie in etwa der Hälfte der Fälle gefunden werden kann. (13)

Das Zusammentreffen von Parästhesien im Bereich der Füße, Verminderung des Muskeltonus bei erloschenem ASR und PSR und gestörtem Lagesinn sowie das Hinzutreten von Magenbeschwerden läßt bisweilen an eine funikuläre Myelose denken. Schilling-Test und die Gabe von Vitamin B 12 über einen längeren Zeitraum hinweg, mögen in unklaren Fällen zur Diagnose beitragen und werden den therapeutischen Konsequenzen gerecht.

Zuweilen kann auch einmal eine chronische Arsenintoxikation mit dem durch abdominelle Beschwerden, Diarrhoen, Nausea, Auswurf, livide Verfärbung der Hände und Füße und vermehrtes Schwitzen gekennzeichneten Krankheitsbild in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Am ehesten sind noch die Hyperkeratose und die sogenannten Aldrich-Mees-Linien der Fingernägel für eine klinische Abgrenzung gegenüber der Pn geeignet (48).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber einer Thalliumintoxikation dürfte noch seltener in Betracht kommen, da diese auch durch den typischen Haarausfall gekennzeichnet ist.

Je nach Eigenart der jeweils im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes stehenden Symptomatik wird man im Einzelfall zu sehr weitreichenden diagnostischen Maßnahmen greifen müssen, um evtl. den Weg für eine gezielte Therapie zu ebnen. So beobachtete MUSSGNUG (71) zum Beispiel einen Patienten mit der Symptomentrias hämolytische Anämie, thrombopenische Purpura und neurologische Symptomatik (verminderter Muskeltonus an den unteren Extremitäten, Gehunfähigkeit, Hypästhesie ab Th2, Ausfall der Tiefensensibilität, Harn- und Stuhlinkontinenz), die auch als Moschkowitz-Syndrom bezeichnet wird. Da sich zumindest die hämolytische Anämie in einen pathophysiologischen Zusammenhang mit einem entzündlich-obliterierenden Gefäßprozeß, wie er bei der Pn vorliegt, bringen läßt, befürwortete der Autor in diesem Falle die differentialdiagnostische Abgrenzung ~~durch~~ eine Nierenbiopsie.

Wegen der Polysymptomatologie kann darüber hinaus der Literatur zufolge im Einzelfall die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber zahlreichen weiteren

internistischen und neurologischen Krankheitsbildern wie zum Beispiel den Typhus abdominalis, die Miliar-Tbc, die vaskuläre Schrumpfniere, die Trichinose, die Syringomyelie, die Lepra, die Lues, die alkoholische Neuropathie, die Beriberi, die Pellagra, den Morbus Hodgkin, die Poliomyelitis oder die Dermatomyositis notwendig werden, jedoch würde die nähere Ausführung über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen (108).

Gelegentlich wird man sogar, selbst wenn die histologische Bestätigung ausbleibt, lediglich auf Grund der Polysymptomatologie den klinischen Verdacht auf eine Pn aufrecht erhalten müssen und weitere Verlaufskontrollen abwarten.

Wie sehr es jedoch gerade aus neurologischer Sicht erforderlich ist, differentialdiagnostisch außer an eine diabetische Stoffwechselstörung insbesondere auch an eine akute intermittierende Porphyrie zu denken, darauf haben BECKER (1961) und auch STAMMLER hingewiesen. BECKER betont die frappierende Ähnlichkeit der Symptomatik von akuter intermittierender Porphyrie und Pn, so daß im klinischen Sinne von "Geschwisterkrankheiten" (BECKER) gesprochen werden kann.

So tritt im Rahmen der Porphyrie ebenfalls zuweilen sowohl eine Mononeuritis multiplex als auch eine typische Polyneuritis mit Sensibilitätsverlust und schlaffen Paresen in Erscheinung, die auch von distal aufsteigen können. Selbst Hirnnervenausfälle, sowie cerebrale Allgemein- und Herdsymptome werden gar nicht so selten angetroffen. Bluthochdruck, Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Obstipationen, Oligurie und Retention von harnpflichtigen Substanzen vervollständigen häufig als internistische Vorläufer- und Begleitsymptome das klinische Erscheinungsbild der Porphyrie.

Die Ähnlichkeit der beiden Krankheitsbilder geht so weit, daß selbst aufsteigende Lähmungen vom oft lebensbedrohlichen Verlaufstyp der Landry-Paralyse, der bei der akuten intermittierenden Porphyrie gar nicht selten beobachtet wird, ebenfalls bei der Pn, wenn auch keineswegs genauso häufig, beobachtet wurden.

Die Schwierigkeiten der Abgrenzung sind zuweilen um so größer, als auch der Porphobilinogen-Nachweis (Schwartz-Watson-Test) und auch die eigentlichen Porphyrin-Bestimmungen häufig im Stich lassen und in manchen Fällen erst dann eindeutig positiv ausfallen, wenn es im Rahmen des oft von neurologischer Symptomatik gekennzeichneten Krankheitsverlaufes auch wieder einmal zu abdominellen Attacken kommt.

Auf Grund der zeitlichen Dissoziation zwischen dem Auftreten der klinischen Symptome und dem Nachweis von vermehrter Porphobilinogen-Ausscheidung äußerte WALDENSTRÖM sogar den Verdacht auf die Möglichkeit einer Porphyrie ohne Porphyrinurie.

Morphologische Veränderungen der Gefäßstruktur wurden bei der akuten intermittierenden Porphyrie aber nur in wenigen Fällen nachgewiesen. In den Fällen, wo jedoch histopathologische Besonderheiten auffielen, handelte es sich aber auch um nekrotisierende Gefäßveränderungen ähnlich denen der Pn. (ERLANDSON und LUNDQUIST, GARCIN und LAPRESLE, GROGG, WALDENSTRÖM)

VIII. ZUR ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE

Auf die ätiologischen Überlegungen, die nur noch mehr oder weniger historische Bedeutung haben (Würmerkrankung, luische Genese, bakterielle Genese), soll hier nicht mehr näher eingegangen werden. 1923 hat dann als erster GRUBER die Auffassung von einem allergischen Entstehungsmechanismus vertreten. Später wurde dieser auch für andere Angiitiden, die durch nekrotisierende Veränderungen gekennzeichnet sind, angenommen (granulomatöse Arteriitis, Arteriitis temporalis, Arteriitis bei Erythematodes). Da die Ursache der Angiitiden aber sicher sehr mannigfaltig ist und verschiedenste Noxen wohl zu sehr ähnlichen oder gleichen morphologischen Veränderungen führen, erscheint eine ätiologische Einteilung auf Grund von morphologischen Befunden nicht gerechtfertigt, solange Ätiologie und Pathogenese nicht hinreichend aufgeklärt sind (RANDERATH, BECKER, von ALBERTINI, LETTERER). Vor allem RANDERATH wendet sich dagegen, daß die Morphologie die Grundlage für pathogenetische Einteilungsprinzipien liefern könne, und wenn der Autor zusammen mit von ALBERTINI und LETTERER die Meinung vertritt, daß die Besonderheit der allergischen Entzündung nur auf ihrer Vorgeschichte beruhe, so kommt damit zum Ausdruck, daß die Lösung des pathogenetischen Problems auch nur im Zusammenhang mit der Klinik zu erwarten ist.

Da in der Anamnese auffallend viele "allergische Vor-krankheiten" wie Asthma bronchiale, rheumatische Erkrankungen, "sensibilisierende Infekte" wie Anginen, Tonsillitiden usw., oder auch von der Sulfonamid- bis zur Corticoidära reichende pharmakoallergische Gesichtspunkte (BECKER) auftauchen, haben sich die Bemühungen um die Erforschung der Ätiologie und Pathogenese hauptsächlich in diese Richtung bewegt. Die Häufigkeit eines Asthma bronchiale bei Pn-Patienten wurde durch die Untersuchungen von WILSON und ALEXANDER objektiviert,

in deren Obduktionsgut von 300 Pn-Patienten sich 18% Asthmatiker fanden.(59)

In unserem Krankengut von 15 Pn-Patienten bestand in drei Fällen ein Asthma bronchiale, allerdings wurden zwei dieser Patienten über einen längeren Zeitraum hinweg mit Corticoiden behandelt, so daß eventuell ein zweiter ätiologischer Faktor, nämlich die Corticoide, in diese Fälle mit hineinspielt (vergl. auch Tabelle 3)

SCHMID und Mitarbeiter (1961) untersuchten die mögliche ätiologische Bedeutung der Corticoidmedikation für eine Hypersensitivitätsangiitis im Zusammenhang mit der Corticoidtherapie bei Patienten, die an rheumatischer Arthritis litten und deren Symptomatik im weiteren Verlauf durch die Zeichen einer Angiitis kompliziert wurde. Sie kamen aber zu keinem eindeutigen Ergebnis, sondern mußten feststellen, daß die Verabreichung von Corticoiden als ein ätiologischer Faktor der Pn zwar nicht ausgeschlossen werden kann, aber wohl auch nicht den einzigen Grund für die Entstehung einer Vaskulitis bei den untersuchten Patienten darstellt. Allerdings äußerten die Untersucher den Verdacht auf eine Begünstigung der nekrotisierenden Komponente der Angiitiden durch die Corticoidmedikation.(87)

Andere Autoren lehnen die ätiologische Bedeutung der Corticoidmedikation für die Pn ab, wie zum Beispiel KRÜSMANN, der in seiner Kasuistik über einen Patienten, der langjährig mit Corticoiden wegen einer PcP behandelt wurde, den morphologischen Befund einer generalisierten Angiitis als stark ausgeprägte Komponente der im Rahmen einer PcP allzumal anzutreffenden Vaskulitis einstuft.(55)

Die Diskussion um die Frage nach der ätiologischen Rolle der Corticoide für eine Angiitis kann aber noch keinesfalls als abgeschlossen betrachtet werden. Dies zeigt sich darin, wie verschiedenartig in der bearbeiteten Literatur diese Frage beantwortet wird.

So werden zum Beispiel die angiitischen Veränderungen der cerebralen Arterien eines Lupus erythematoses-Patienten auf die einjährige Corticoidbehandlung zurückgeführt (44) oder es wird auf die im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Morbiditätsrate bei Personen mit Hypercortisonismus hingewiesen (109).

Einige tierexperimentelle Untersuchungen scheinen indes einen gewissen Hinweis auf die Rolle eines ätiologischen Faktors der Corticoide bei der Pn zu geben. Hierzu zählen die Untersuchungen von SELYE (1943), der im Tierexperiment eine Angiitis durch die Gabe von Dexacortisonacetat induzierte und von JANSEN (1963), der im Tierversuch mit Corticoiden eine Vaskulitis und Meskelnekrosen erzeugte. (89)

"Pharmakoallergische" Gesichtspunkte finden sich auch bei CITRON berücksichtigt, der sich mit der Rolle von oft gebräuchlichen Rauschdrogen beschäftigte und 14 Fälle von Pn bei Drogenabhängigen verfolgte. Die meistgebrauchten Drogen waren das Methamphetamin und das LSD neben vielen anderen Drogen, die weniger häufig und regelmäßig appliziert wurden; einer der beobachteten Patienten hatte sich ausschließlich Methamphetamin zugeführt. Der Autor schreibt insbesondere dieser Substanz eine ursächliche Bedeutung zu, die er angesichts der weiten Verbreitung des Drogenproblems stärker beachtet sehen möchte.

In diesem Sinne sind auch die Untersuchungen an 29 jungen marokkanischen Patienten mit obliterierenden Angiitiden zu sehen, von denen 20 starke Haschischraucher (Cannabinol) waren (21).

Ebenso wie die Diskussion um die ätiologische Bedeutung der Corticoide, gehen auch die Meinungen um die der Rauschdrogen auseinander. So konnte BADEN bei der Durchsicht von vielen tausend Autopsieberichten verstorbener Drogenabhängiger keine signifikant erhöhte Häufigkeit von Angiitiden erkennen.(21)

Es fehlt aber auch nicht an Berichten, die an eine ätiologische Bedeutung verschiedener Antibiotika denken lassen. So finden sich in der Literatur die Injektion von Totocillin und Sulfonamiden (86), aber auch wiederholt die alleinige Applikation von Sulfonamiden für die Auslösung eines angiitischen Geschehens angeschuldigt (24,59).

In seiner Abhandlung über die "Sulfonamid-Vaskulitis" schreibt LEHR dem Sulfonamid-Molekül die Bedeutung eines Haptens zu. Dementsprechend wird eine allergische Reaktion bei systematischer Sulfonamidtherapie im Durchschnitt bei 5% der so behandelten Patienten getroffen. Dabei ist die Manifestation einer allergischen Reaktion von Einwirkungsdauer, Dosis und Art der Substanz abhängig, wobei die Sulfonamid-Vaskulitis nur eine der möglichen Manifestationsformen darstellt. Diese unterscheidet der Autor aber streng von der Reaktion eines sensibilisierten Organismus, wo schon eine sehr viel kleinere Menge zur Auslösung eines allergischen Geschehens genügt.(59)

In diesem Zusammenhang ist vielleicht auch noch die Beobachtung von SYMMERS von Interesse, wonach die Polyarteritis seit der weitgehenden Ersetzung der Sulfonamide durch Antibiotika seltener geworden sein soll, während die Wegener'sche Granulomatose in gleichem Maße angestiegen sein soll.

Wie breit das Spektrum der mit der Entstehung einer Angiitis in Zusammenhang gebrachten Substanzen ist, zeigt insbesondere die Arbeit von SIGG, der von einer histologisch bestätigten Pn bei einem 52-jährigen Patienten nach wiederholter Exposition von Mansonia-altissima-Holzstaub am Arbeitsplatz berichtet. Als Allergen wurde ein im

Mansonia-altissima-Holz enthaltenes Benzochinon-Derivat angesehen, dessen polytoxische Wirkung (Breachreiz, Schwindel, Schwäche, Halsschmerzen, Husten, Niesen, Nasenbluten, Dermatitis, Ekzem) seit längerem bekannt ist. Während der expositionsfreien Zeit bei der Arbeit mit einem anderen Holz war der Patient weitgehend beschwerdefrei. Die Reaktion des Patienten konnte durch einen Expositionstest objektiviert werden (91).

In der Literatur findet man noch viele weitere Agentien aufgeführt, wie zum Beispiel Gelbfiebertaccine, Sulfa-thiazol, Thiouracil, Thioharnstoff, Penicilline, organische Arsenverbindungen, Paraaminobenzoesäure und BCG-Impfstoff, denen im Einzelfall eine ätiologische Bedeutung zugeschrieben wird.

Da aber von allen hier aufgeführten Agentien auch verschiedenste andere Nebenwirkungen bekannt sind, kann die Angiitis keine für das jeweilige Agens spezifische Reaktion des Organismus darstellen. Es drängt sich der Gedanke auf, daß es auf die individuelle Reaktionslage jedes einzelnen Organismus ankommt, ob es nach Applikation eines bestimmten schädigenden Agens in dem einen Falle "lediglich" zum Beispiel zur Ausbildung einer Urticaria in dem anderen Fall aber zur Manifestation einer Angiitis kommt.

Auch die Schwere und die Geschwindigkeit des Verlaufes der Angiitis mag von der Reaktionslage des jeweiligen Organismus bestimmt werden.

Manche Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf rheumatische Vorerkrankungen hin, bei denen der dann vorliegende besondere Reaktionszustand der Gefäße die Basis darstellen soll, auf der sich, begünstigt durch Agentien wie Corticoide und andere Medikamente, die Angiitis entwickeln kann (109).

Einige amerikanische Autoren (GROSS, WILENS, GLYNN) aber auch MEESEN schreiben der Hypertonie eine ätiologische Bedeutung zu, da nach ihren Untersuchungen bei

50% der Pn-Patienten ein Hochdruck schon vor der Erkrankung bestand. Zudem wurden bei Patienten mit durch Herzvitien hervorgerufenem pulmonalen Hochdruck vermehrt angiitische Veränderungen im Sinne einer Pn gefunden. Aber auch in dieser Frage ist die Diskussion noch nicht abgeschlossen. So wird von anderen Autoren die bei der Pn bestehende Hypertonie meist einer renalen Genese bei Beteiligung der Nierengefäße am angiitischen Prozess zugeordnet.

RASENACK und WÜNSCH sehen eine morphologisch faßbare Alteration des juxtaglomerulären Apparates in Form von Hypergranulierung, Hyperplasie und Hypertrophie bei Ausdehnung des angiitischen Prozesses auf die Nierengefäße nachgewiesen, wobei der bei den histologisch untersuchten Fällen ebenfalls gemessene erhöhte Reninspiegel im Plasma die renale Genese des Hochdrucks belegte. (81)

Schon lange ist bekannt, daß man im Tierexperiment die sogenannte Serumkrankheit durch die Applikation von Fremdserum erzeugen kann und daß es im Rahmen der Reaktion der betroffenen Organismen auch zur Ausbildung von Angiitiden kommt.

Es war daher naheliegend, angesichts der sich mehrenden klinischen Berichte über die eventuelle ätiologische Bedeutung verschiedenster Agentien einen pathogenetischen Mechanismus anzunehmen, bei dem die dem Körper zugeführten Haptene durch die Verbindung mit Körpereiweiß ein Antigen bilden, das zur Erzeugung eines Antikörpers und damit auch zuweilen zur Bildung eines Antigen-Antikörper-Immunkomplexes führt. Mit der Immunfluoreszenz-Methode konnten derartige Immunkomplexe auch in den Wänden von periarteriitisch veränderten Gefäßen nachgewiesen werden. So gelang GÖCKE (1970) der immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis des Serum-Hepatitis-Antigens neben IgM und beta IC in den Wänden von periarteriitisch veränderten Gefäßen. Dieser Befund sagt noch nichts über die Kausalität aus, denn die gefundenen Eiweißkomponenten können

auch auf Grund einer bereits bestehenden pathologisch erhöhten Permeabilität der Gefäßwand dorthin gelangt sein. (77)

Trotzdem wird besonders im französischen Schriftum dem SH-Antigen eine ursächliche Bedeutung beigemessen. (100) Als Konsequenz für die Klinik wird die Aufnahme des SH-Antigen-Nachweises in das diagnostische Programm bei Pn angesehen, zumal auch in der Anamnese von Pn-Patienten häufiger ein entsprechendes Leberleiden entdeckt wurde. Bei den in der hiesigen Neurologischen Klinik behandelten Patienten tauchte in drei Fällen ein nicht weiter abgeklärter Ikterus in der Anamnese auf.

Derartige Vermutungen bleiben aber nicht unwidersprochen. So kamen PRINCE und TREPO bei ihren serologischen Untersuchungen an 58 chronischen SH-Antigenträgern und 15 Pn-Patienten mit nachgewiesenem SH-Antigen zu dem Ergebnis, daß eine feste Relation zwischen erhöhter SGPT und Antikörperspiegelhöhe ebenso wenig bestand, wie eine feste Relation zwischen SH-Antigentiter und Antikörpertiter. Demgegenüber zeigten Seren von chronischen SH-Antigen-Trägern, die nicht an Pn erkrankt waren und sowohl Antigene als auch Antikörper enthielten, einen sehr unterschiedlichen Sedimentationskoeffizienten von 110-1000S. Bei den nur das Antigen enthaltenden Seren fand sich dagegen ein einheitlicher Sedimentationskoeffizient von nur 110S. Somit kommen die Autoren zu dem Schluß, daß in einem Serum, welches sowohl SH-Antigen als auch Antikörper enthält, immer auch die schwereren Immunkomplexe vorhanden sind, ohne daß ihre Anwesenheit in den untersuchten Fällen zur Ausbildung einer Angiitis geführt hätte. Seren von Pn-Patienten mit SH-Antigen ohne nachweisbare entsprechende Antikörper zeigten auch keine Immunkomplexe, die ja für die Ausbildung der Angiitis angeschuldigt wurden.

Außerdem korrelierte die Anwesenheit von Antikörpern und Immunkomplexen bei den entsprechenden Pn-Patienten nicht etwa mit einer bestimmten Symptomatik.

Schließlich fand sich bei der Ultrazentrifugation von Seren bei experimentell erzeugter Vaskulitis nur ein Sedimentationskoeffizient von höchstens 15-20S.

Der Sedimentationskoeffizient von Seren, die nur das SH-Antigen enthalten, beträgt aber bereits 110S, woraus ersichtlich ist, daß die bei der experimentell erzeugten Vaskulitis ätiologisch bedeutungsvollen Immunkomplexe anderer Natur sind als der SH-Antigen-Antikörper-Immunkomplex.

Die Untersucher kommen daher zu dem Schluß, daß der Nachweis von SH-Antigen, IgM und beta 1C in den Gefäßwänden bei Pn keine Aussage hinsichtlich der Kausalität zuläßt. Vielmehr wird die Ansicht vertreten, daß die genannten Verbindungen bei einer bereits bestehenden pathologisch erhöhten Permeabilität der Gefäßwände sekundär an die Stelle ihrer Auffindung gelangt sein könnten, obgleich eine ätiologische Rolle von Immunkomplexen anderer Herkunft nicht grundsätzlich ausgeschlossen wird. (77)

Ferner wird auch in der Literatur auf die Möglichkeit der viralen Mutierung von Immunocyten hingewiesen, gestützt auf die Tatsache, daß sich bei vielen Pn-Patienten erstaunlich häufig diverse virale Antigene nachweisen lassen. Allerdings wird auch die Möglichkeit gesehen, daß dieser Befund durch die bei Pn-Patienten häufig zu verzeichnende lange Hospitalisierung bedingt sein könnte (54).

Während so die Frage nach der Ätiologie ganz in den Bereich der Immunologie verlagert erscheint, vertrat STAMMLER noch 1959 eine ganz andere Ansicht, indem er die Pn eher als die Folge einer toxischen "myelinfeindlichen Substanz" ansah, deren Nachweis aber noch ausstehe.

Der Autor, der damit aber nicht die Auffassung teilt, daß zumindest im Bereich des N.S. (ZÜLCH u. GREENFIELD)[†] alle perivenösen Ödeme zwangsläufig zur Demyelinisierung führen können, stützt sich dabei insbesondere auf folgende Anhaltspunkte:

[†] persönlicher Beitrag von Dr. F. J. Schuier

- 1.) Es seien im ZNS Entmarkungszonen zu finden, die sich in Ermangelung entsprechender Obliterationen der versorgenden Gefäße nicht durch eine Ischämie erklären ließen. Gleiches gelte für die ungewöhnlich ausgeprägte Lipoidablagerungen in Glia und Ganglienzellen sowie für die gemästete Glia und die Erweichungszonen in der Nachbarschaft von nicht angiotisch veränderten Gefäßen.
- 2.) Die Entzündungszeichen würden sich bei der Pn nicht nur auf die Gefäße beschränken, sondern auch in Form der Meningitis, Hepatitis, interstitiellen Nephritis und der interstitiellen Myositis auftreten, so daß der der Pn zu Grunde liegende Vorgang nicht auf die Gefäße beschränkt erscheine.

Zudem ist die topische Zuordnung der neurologischen Symptome, speziell der Polyneuritis, zu einem bestimmten peripheren Nerven oder einer Nervenwurzel, deren Vasa vasorum angiotische Veränderungen aufweisen, nicht immer möglich und oft besteht eine zeitliche und räumliche Dissoziation der sensiblen und motorischen Störungen.

"Jede Erklärung durch umschriebene vaskuläre Schädigung würde dem klinischen Syndrom geradezu widersprechen" (STAMMLER).

So hält der Autor eine primäre Schädigung in der Endausbreitung des peripheren Nerven für eine bessere Erklärung als die der Ischämiefolge, insbesondere weil

sich viele der bei der Polyneuritis im Rahmen der Pn auftretenden Verteilungsmuster der Störungen dann besser verstehen ließen, zumal Haut und Muskeln ja eine unterschiedliche Gefäßversorgung aufweisen.

Ferner lassen sich zwar im Tierversuch durch sehr unterschiedliche Noxen arteriitische Veränderungen erzeugen, das gesamte Krankheitsbild der Pn hingegen nicht, so daß der Autor die Angiitis eher als eine unspezifische Veränderung im Rahmen des Gesamtkrankheitsbildes der "Pn" sehen möchte.

Schließlich knüpft STAMMLER auch noch an die weitgehend gleiche Symptomatik von Pn und akuter intermittierender Porphyrie an. Die Erklärung des klinischen Erscheinungsbildes der Pn durch entzündlich obliterierende Gefäßprozesse und die dadurch bedingte Ischämie erscheine unvollständig. Erst recht würde die Zurückführung der Symptome der Porphyrie ausschließlich auf die bekannte Stoffwechselanomalie auf Schwierigkeiten stoßen. Eine weitgehend übereinstimmende Genese von Pn und akuter Porphyrie würde hingegen wohl wesentlich dazu beitragen, das Rätsel, welches uns die Ähnlichkeit der beiden Krankheitsbilder aufgibt, zu lösen (96).

Wenn man die hier aufgeführten ätiologischen Überlegungen vergleicht, so kann nicht geleugnet werden, daß diese weit auseinander gehen. Von den anderen Auffassungen hebt sich vor allem die von STAMMLER aufgestellte Hypothese einer "myelinfeindlichen Substanz" ab.

Da nach heutiger überwiegender Meinung die Klärung der Ätiologie und Pathogenese wohl mehr von immunologischer Seite zu erwarten sein dürfte, sei der Vollständigkeit halber doch erwähnt, daß auch die Hypothese STAMMLER's in der neueren Literatur zuweilen dennoch wieder Unterstützung findet. So haben zum Beispiel SCHRÖTER und MÜLLER (1966, vergl. S. 12), da sie nicht durch Gefäß-

obliterationen erklärbare Entmarkungszonen im Rückenmark eines Patienten fanden und auch PATZOLD und HALLER (1975), die ebenfalls ein gefäßmorphologisches Äquivalent für das klinische Erscheinungsbild einer Landry-Paralyse bei einem ihrer Pn-Patienten vermißten, die Überlegungen STAMMLER's wieder aufgegriffen. (73,88)

Offensichtlich dürfte demzufolge die Frage, welche Faktoren letztlich für die Demyelinisierung maßgeblich sind, z.Zt. noch nicht mit letzter Sicherheit zu beantworten sein.

IX. ZUR THERAPIE UND PROGNOSE

Bei der Durchsicht der Literatur fällt ganz allgemein zunächst auf, daß Angaben über die Therapie nur bei Berichten über einen Therapieerfolg oder über besondere beachtenswerte Nebenwirkungen in genauerer Art und Weise gemacht werden. Therapieversuche mit Antimalariamitteln, Goldinjektionen, Penicillamin und gefäßabdichtenden Stoffen sollen hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden. Als Therapie der Wahl gilt zur Zeit eine Kombination von Corticoiden und Azathioprin (Imurek).

Da das Krankheitsbild oft durch Schübe und Remissionen gezeichnet ist, läßt sich die Frage nach dem Erfolg einer Therapie grundsätzlich nur sehr vage beantworten.

Wenn sich die bekannte Wirkungsweise der Corticoide in Kürze mit den Stichworten eiweißkatabol, Diurese-fördernd, natriumretinierend, kaliumdiuretisch, eosinopenisch, antitoxisch und antiphlogistisch durch die Herabsetzung von proliferativen und exsudativen Prozessen beschreiben läßt, so ist die Indikation für die Corticoid e bei der Pn vor allem in der antiphlogistisch schmerzlindernden Komponente und in der antitoxischen Wirkung gegeben (50).

Die Wahl der Dosis bedarf zumindest bei der Dauertherapie, - und um eine solche handelt es sich ja in den meisten Fällen -, besonderer Erwägungen. So weist u.a. KAISER darauf hin, daß bei der Dauertherapie eine Erhaltungsdosis von 7,5 mg Prednison (Decortin) bzw. eine äquivalente Dosis eines anderen Cortisonderivates anzustreben ist.

Den weniger aktiven Substanzen ist dabei der Vorzug zu geben. Die Dosis ist möglichst im alternierenden Rhythmus (Gesamtdosis von 48 Std. zwischen 6-8 Uhr) oder zumindest circacidin (Tagesdosis zwischen 6-8 Uhr) zu verabreichen.

Die Einhaltung dieser Regeln würde sicher in manchen Fällen eine höher dosierte und länger durchführbare

Therapie ermöglichen. Nach den Informationen des Autors wird aber in vielen Kliniken noch das "drei-mal-täglich"-Prinzip angewandt (50).

Die Langzeitstudie von FROHNERT und SHEPS über 130 Patienten der Mayo-Klinik mit der Diagnose Pn stellt wohl die bisher aussagekräftigste Untersuchung bezüglich des Therapieerfolges mit Corticoiden bei der Pn dar.

110 Patienten erhielten eine Therapie mit Corticoiden bzw. ACTH, wodurch eine Anhebung der 5-Jahres Überlebensrate von 13% auf 48% erzielt wurde. Hochdruck und Zeichen einer Nierenbeteiligung im Aufnahmebefund verschlechterten allerdings die Prognose, beide Symptome waren seltener bei frühzeitig behandelten Patienten anzutreffen. Als histologisches Kriterium zur Sicherung der Diagnose diente die bisher schon erwähnte Stadieneinteilung nach ARKIN (4). Die Anfangsdosis betrug 200 mg Cortison/ die für 6 Wochen, dann erfolgte alle 4 - 5 Tage die Reduktion um jeweils 12,5 mg bis zu einer Dosis von 25 mg/die, worauf dann schließlich die individuelle Einstellung auf eine Erhaltungsdosis vorgenommen wurde. (35)

Diese von FROHNERT und SHEPS berichteten Ergebnisse werden durch eine Reihe von Nebenwirkungen belastet, die bei der Pn besonders schwer ins Gewicht fallen, da ja hier wegen der oft tödlichen Gefahren, die jeder neue periarteriitische Krankheitsschub mit sich bringen kann, ein gewisser Therapiezwang besteht. In der Literatur wird abgesehen von den recht häufigen Nebenwirkungen (Cushing-Syndrom, Steroid-Diabetes, Hypokaliämie, Exacerbation bakterieller Krankheitsprozesse, Osteoporose, Ulcus- und Erosionsbildung der Magenschleimhaut, akuter Morbus Addison bei plötzlichem Stress) und den bekannten Kontraindikationen (Ulcus, Ulcusanamnese, Diabetes mellitus, Morbus Cushing, Osteoporose, Gravidität, Neigung

zu Thrombophlebitiden und Infektionskrankheiten in einigen Fällen auch über unerwünschte Nebeneffekte der Therapie mit Corticoiden berichtet (32).

ERBSLÖH und EISENBURG beschrieben bei einem ihrer Patienten nach einer kurzfristigen Besserung unter der Corticoidmedikation das Auftreten einer Hypertonie mit cerebralen Hochdruckschäden, plötzliche Asthma cardiale-Anfälle, Gangrän der Akren und Phlebothrombosen mit Darminfarzierung. Dies führten sie auf die durch die Corticoide geförderte narbige Obliteration der befallenen Gefäße zurück. (32)

Im gleichen Sinne berichtet auch LÜCHTRATH von 3 Patienten, die nach der endgültigen Diagnosestellung der Pn eine Kombinationstherapie von Corticoiden und Azathioprin erhielten. Die Symptomatik schlug unter der Therapie vom polyneuritischen Syndrom zur dekompensierten Herzinsuffizienz bei renalem Hochdruck und zunehmender Niereninsuffizienz um. Das morphologische Äquivalent für diesen Vorgang fand sich in der narbigen Verdickung der Gefäßwände mit Intimafibrose, Adventitiafibrose, bindegewebigen Obliterationen der Gefäße, Nierenschrumpfung, anämischen Infarkten in vielen Organen. Vor Einsetzen der Therapie hatte man an den Gefäßen lediglich floride Entzündungsprozesse durch Probeexcisionen nachweisen können. Der Autor führt diesen Umschlag der Symptomatik auf die durch die Corticoidtherapie begünstigte narbige Obliteration der zuvor entzündlich veränderten Gefäße zurück. Er fordert daher eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung, um die Therapie bereits zu einem Zeitpunkt einzuleiten, zu dem der angiitische Prozess noch nicht so weit ausgedehnt ist, daß durch seine narbige und lumenobliterierende Abheilung unter der Corticoidtherapie nicht so deletäre Folgen entstehen können. (62)

BARNIKOL und VORLAENDER sammelten u.a. erste Erfahrungen über die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen des Azathioprins bei der Therapie der Pn. Hinsichtlich der Wirkungsweise ist zu sagen, daß es sich beim Azathioprin um ein Imidazolderivat des 6-Mercaptopurins mit antimetabolem Einfluß auf den intrazellulären Purinstoffwechsel handelt. Somit werden alle Zelleistungen gehemmt, die Purin- und Nukleinsäure-abhängig sind, wie vor allem die Fähigkeit zur Reduplikation, die sich besonders an den proliferierenden immunkompetenten Zellen auswirken soll. Da die Spätreaktion der hyperergischen Entzündung (Grundtyp 4) ja bekanntlich die Lymphozyten vermitteln, wird die zellgebundene Immunantwort am meisten gebremst, während die humorale Immunantwort kaum eine Beeinflussung erfährt.

Die Wirksamkeit des Azathioprins wurde an sieben Vergleichspersonen getestet, wobei jeweils der eine Patient (Diagnose entweder Lupus eryth. od. Pn) mit den üblichen Antiphlogistika und Corticoiden, der andere zusätzlich mit Azathioprin behandelt wurde. Zwei der Vergleichspaare waren Pn-Patienten, bei den fünf anderen wurde die Diagnose des Lupus eryth. gestellt.

Im einzelnen zeigte sich, daß der Allgemeinzustand und das subjektive Befinden unter der zusätzlichen Therapie mit Azathioprin noch sehr viel deutlicher gebessert wurden. Neue Krankheitsschübe konnten aber auch durch das Azathioprin nicht verhindert, wohl aber in stärkerem Maße abgeschwächt werden.

Keine bessere Wirksamkeit ließ sich allerdings hinsichtlich der Rückbildung der Arthralgien, der Proteinurien und der erhöhten Antikörper erkennen.

Die blutchemischen Kriterien der Niereninsuffizienz wurden wiederum deutlicher gebessert und auch die Titer der antinukleären und antizytoplasmatischen Autoanti-

Körper deutlicher und schneller gesenkt.

Eine schmerz- und fiebersenkende Wirkung ließ das Azathioprin vermissen.

Die genannten Wirkungen sind nach den Erfahrungen der Autoren aber erst nach einer Latenzzeit von etwa drei Wochen zu erwarten und das auch nur bei einer länger anhaltenden Gabe von mindestens 100 mg/die.

Da das Azathioprin hauptsächlich nur die zellgebundene Immunantwort unterdrückt, können zunächst das Fortbestehen einer erhöhten BSG, der Nachweis des CRP und einer Erhöhung der alpha 2- Fraktion keinen Gegenbeweis gegen die immunsuppressive Wirkung darstellen. Ein Nachlassen der therapeutischen Wirkung und Fälle von Therapieresistenz wurden nicht beobachtet.

Da aber der floride entzündliche Prozess durch das Azathioprin nicht beeinflußt wird, sondern lediglich dessen Voraussetzungen, wird eine Kombination mit Corticoiden empfohlen. Letztere können dann in geringerer Dosis als bei der ausschließlichen Behandlung mit Corticoiden gegeben werden(104).

Im Verlaufe der Kombinationstherapie wurden aber auch zusätzliche Nebenwirkungen beobachtet, für die das Azathioprin angeschuldigt wird.

So wurden rückbildungsfähige Leukopenien (2800-3000) gesehen, allerdings keine Panzytopenien, wie sie bei der Therapie mit 6-Mercaptopurin angetroffen wurden. Übelkeit und Erbrechen zwangen in zwei Fällen zur Therapieaufgabe, eine Stomatitis aphtosa heilte dagegen trotz Beibehaltung der Dosis unter einer lokalen Therapie ab. Die bei allen Zytostatika zu erwartende Minderung der Infektabwehr führte während des Versuches zu keinen Komplikationen. Als Kontraindikationen wurden

das Vorliegen einer Schwangerschaft, Praecancerosen, therapieresistente Infekte, andere bakterielle Komplikationen der Grundkrankheit, eine Leukopenie unter 2000 und wegen der Kumulationsgefahr auch eine schwere Niereninsuffizienz.

Den Beleg dafür, daß auch noch andere Nebenwirkungen in Betracht gezogen werden müssen, liefert der Fall eines Patienten, der nach der endgültigen Diagnosestellung der Pn mit 100 mg Azathioprin/die und 12 mg Prednison/die behandelt wurde. 22 Monate nach Beginn dieser Therapie traten große cervikale, nuchale und supraclavikuläre Lymphome auf, deren Malignität (lymphozytenarmes malignes Lymphogranulom vom reticulocytären Typ) histologisch nachgewiesen wurde. Da außerdem bei Therapiebeginn ein Antikörper-Mangelsyndrom bestand, von dem bekannt ist, daß es unter experimentellen Bedingungen die cancerogene Wirkung von Immunsuppressiva steigert, wurde das Lymphom in diesem Falle der immunsuppressiven Therapie mit Azathioprin zugeschrieben (67).

Laut Auskunft von mehreren Zentren (z.B. MERTENS, Würzburg) sind aber maligne Lymphome bei immunsuppressiver Therapie insgesamt gesehen doch selten.

Weitere dem Azathioprin zuzuschreibende Nebenwirkungen wurden auch bei einer in der hiesigen Medizinischen Klinik und Poliklinik behandelten 46-jährigen Pn-Patientin beobachtet, deren Krankheitsverlauf bisher einen relativ benignen Verlauf nahm. Unter der Therapie traten Haarausfall, Zahnfleischbluten, Bläschenbildungen am Mundrachen und Gaumen, eine Leukopenie von 3500 und auch eine Thrombopenie von 15000 Thrombocyten auf. Die Patientin, die sich auch jetzt noch unter laufender Kontrolle befindet, erhält eine Dauer-Therapie von 20 mg Prednison. Das Azathioprin wurde ganz abgesetzt.

Da aber der allgemeine Trend der erschienenen Veröffentlichungen dahin geht, dem Azathioprin letztlich doch eine günstige therapeutische Wirkung zuzuschreiben, hat sich die Kombinationstherapie von Corticoiden und Azathioprin in vielen Kliniken durchgesetzt.

Letztlich bleibt jedoch die Frage, inwieweit Corticosteroide und Azathioprin ergänzend wirken, offen. Hierfür können die der Literatur entnommenen folgenden Kasuistiken zur Anschauung dienen:

Ein 17-jähriger Patient wurde wegen einer Pn mit ausgeprägten pulmonalen Symptomen (Rhinitis, Auswurf, Dyspnoe) zwei Jahre lang mit Corticoiden behandelt und mußte während dieser Zeit mehrfach stationär aufgenommen werden.

Das Krankheitsbild verschlimmerte sich trotz steigender Prednison Dosen zusehends. Als dann jedoch zu den verordneten 80 mg Prednison/die zusätzlich 100 mg Azathioprin/die appliziert wurden, besserte sich der Zustand des Patienten so rasch, daß er bereits nach zwei Wochen entlassen werden konnte. Nach vier Wochen trat plötzlich ein erneuter Krankheitsschub mit einer Facialislähmung und Atembeschwerden auf. Jedoch konnte dieser mit 175 mg Azathioprin/die bei gleichbleibender Prednison Dosis abgefangen werden.

Nach diesem Schub lebte der Patient zum Zeitpunkt der Kontrollen symptomfrei mit einer Erhaltungsdosis von 100 mg Azathioprin/die und 20 mg Prednison/die.

Die immer noch für eine Dauertherapie recht hohe Corticoiddosis von 20 mg Prednison/die mußte beibehalten werden, da bei dem Versuch, diese auf 15 mg/die zu reduzieren, erneut pulmonale Beschwerden auftraten (66).

Bei einem anderen Patienten, einem 62-jährigen Mann, der von Anfang an eine kombinierte Therapie von 80 mg Prednison/die und 150 mg Azathioprin/die erhalten hatte, normalisierten sich drei Wochen nach Einsetzen dieser Therapie die erhöhte Leukocytenzahl und die beschleunigte BSG weitgehend. Eine subjektive Besserung verspürte der Patient jedoch erst drei Monate nach Therapiebeginn. Als dann die Prednison Dosis auf 5 mg/die gesenkt wurde, trat trotz gleichbleibend hoher Dosierung des Azathioprins ein erneuter Krankheitsschub auf, der

dann mit 15 mg Prednisolon/die abgefangen werden konnte, obwohl gleichzeitig das Azathioprin für eine Woche ganz abgesetzt wurde. Der Patient erhielt zur Zeit der Kontrollen eine Erhaltungsdosis von 10 mg Prednisolon/die und 100 mg Azathioprin/die (75).

Die Beurteilung eines Therapieerfolges durch Azathioprin dürfte im Falle des erstgenannten 17-jährigen Patienten, der 14 Tage nach Beginn der Therapie mit Azathioprin entlassen werden konnte, recht problematisch sein, wenn man die Erörterungen von BARNIKOL und VORLAENDER berücksichtigt, wonach ein Wirkungseintritt erst nach drei Wochen zu erwarten ist.

Zudem gibt die unbedingte Notwendigkeit der Gabe von Corticoiden Rätsel auf, scheint doch in beiden eben erwähnten Fällen eine "Schwellendosis" für die Corticoid-medikation vorzuliegen, die trotz beständiger Applikation von Azathioprin nicht unterschritten werden darf, wenn man nicht sofort einen neuen Krankheitsschub riskieren will.

X. DIE PN IM VERGLEICH MIT ANDEREN ANGIITIDEN

Nach RANDERATH ist es zwar schwierig, von der Morphologie aus zu ätiologischen oder pathogenetischen Einteilungsprinzipien zu gelangen, jedoch erscheint es durchaus verständlich, daß gerade von pathologisch-anatomischer Seite immer wieder der Versuch unternommen wurde, die verschiedenen Angiitiden wenigstens von einander abzugrenzen und zu charakterisieren.

In der folgenden tabellarischen Übersicht sollen einige pathologisch-anatomische Kennzeichen neben Bemerkungen hinsichtlich Ätiologie, Klinik und Verlauf, die von namhaften Autoren herausgearbeitet wurden, zusammenfassend dargestellt werden. Darüber hinaus kann hier schon die Problematik, die jeder Einteilungsversuch mit sich bringt, zur Anschauung gebracht werden.

Um einen unmittelbaren Vergleich der Darstellungen der einzelnen Autoren zu ermöglichen, sollen hier die entsprechenden mit Schlüsselzahlen gekennzeichneten Quellen aufgeführt werden: (diese Schlüsselzahlen gelten nur für die Tabellen 5 und 6)

W.DOERR (Organpathologie Bd 1, GTV 1974)	1
W.DOERR (Handbuch der all. Pathologie, 3.Band, 4.Teil)	2
KAUFMANN-STAEMLER (Spez.patholog.Anat., Bd 1/1)	3
HESS (HORNBOERSTEL-KAUFMANN-SIEGENTHALER: Innere Medizin in Klinik und Praxis Bd 1, GTV 1973)	4
WEGENER (KAUFMANN-STAEMLER: Ergänzungsband 1969)	5
KAFFERT, ARNOLD (Lehrbuch und Atlas der Angio- logie 7.Aufl.1974)	6
G.BENEKE (Verh.d.dtsch.Ges.f.Kreislaufforschung, Bd.40, 1974)	7

Tabelle 5

Pathologisch-anatomische Charakteristika:

	<u>Manifestationsformen, Varianten, Einordnungen</u>
Pn:	nach HARRISON (1959) 3 Formen: 1.) "klassische" Form mit ischämischen od. hämorrhagischen Infarkten 2.) vorwiegend pulmonale Form 3.) vorwiegender Befall der kleinsten Gefäße (1) nach HORSCH:Churg-Strauß'sche granulomatöse Angiitis Rackemann-Greene-Syndrom, Klinger-Wegener'sche Granulomatose, Zeek'sche Hypersensitivitätsangiitis, Cogan-Syndrom und Goodpasture-Syndrom hier eingeordnet, (1,2)
Arteriitis temporalis (HORTON):	Takayasu-Krankheit hier eingeordnet als eine Variante, die nur bei jüngeren Frauen vorkommt (1) Pn als klassische Form der Riesenzellarteriitis Klinger-Wegener-Churg eingeordnet, als Sonderform werden das Subclavian-Steel-Syndrom, das maligne Granulom des Gesichtes und das Granuloma gangränosum angesehen (6) Takayasu-Arteriitis und Arteriitis temp. unter dem Oberbegriff der Riesenzellarteriitis eingeordnet (7)
Endangiitis obliterans:	Oberbegriff = Thrombangiose, hier eingeordnet sind: Thrombangiitis obliterans und Morbus Winiwarter-Buerger (6) Die Endangiitis als Endangiopathie zusammen mit der Arteriosklerose nur graduell aber nicht prinzipiell (4)
Hyperergische Vaskulitis (ZECK):	hier auch die thrombopenisch-arteriolitische Purpura (Moschkowitz-Syndrom) und die Subsepsis allergika Wissler eingeordnet, Oberbegriff nach HARMS (1971) = thrombogene Arteriolopathie (1)
rheumatische Vaskulitis:	
Vaskulitis bei Lupus eryth.diss.:	
Artenbogen-Syndrom (TAKAYASU):	der Arteriitis temp. beigeordnet (1)
Wegener'sche Granulomatose:	als Synonym für die Riesenzellarteriitis Klinger-Wegener-Churg eingeordnet. Hauptmanifestationsform soll die Arteriitis temp. sein (6) Sonderform der Pn, lediglich unterschiedliche Lokalisationsschwerpunkte, Symptomatik und Ablauf (1,2)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Charakteristika

Kaliber der befallenen Gefäße

Pn: mittlere und kleine Arterien und Arteriolen befallen, große Gefäße nur über Vasa vasorum (1,3)
auch Befall der Aorta mit Verschuß über die Vasa vasorum möglich (2)

Arteriitis temporalis (HORTON): größere Arterien vom Kaliber der Arteria temp. bevorzugt (1,3)

Endangiitis obliterans: große, mittlere und kleine Arterien befallen (1)

Hyperergische Vaskulitis (ZEEK): im Gegensatz zur Pn nie größere Gefäße betroffen (4)

rheumatische Vaskulitis: an allen Gefäßen jeder Größenordnung beobachtet (1)

Wegener'sche Granulomatose: im Gegensatz zur Pn auch Kapillaren einbezogen (5)

Einbeziehung d. Venen

auch kleine Venen mitbetroffen (4)

Venenbefall nicht beschrieben

Begleitvenen mitbeteiligt, Arteriitis evtl. sogar davon ausgehend (Thrombophlebitis migrans) (1,3,6,7)

Venen mitbetroffen (4) (ZEEK)

Venen mitbetroffen (5)

sekundäre Vorgänge am Gefäß

Beginn des Gefäßprozesses

Pn: Thrombosierung, periarterielle Fibrose (3)

Beginn über die Intima (2) Beginn mit Medianeekrose (3,4)

Arteriitis temporalis (HORTON):

Beginn innen mit fibrinös-zellulärem Exsudat, herdförmigem Aufbruch der Lamina elastica int. (1,2) Beginn in der Media (4)

Endangiitis obliterans: Thrombembolien als Folge weiter zentral gelegener Stenosen (1, JELLINGER)
Auffüllung des peripher des Verschlusses gelegenen Abschnittes mit Füllgewebe, Intimawucherung = evtl. Folge von veränderten Strömungsverhältnissen bei Stenose (3)

Beginn in der Intima, bei größeren Gefäßen über die Vasa vasorum zuerst die Adventitia betroffen (1)

Hyperergische Vaskulitis (ZEEK):

Beginn in der Intima (1)

Aortenbogen-Syndrom (TAKAYASU): Stenosierung oder Verschuß der Gefäßabgänge des Aortenbogens (6)

Wegener'sche Granulomatose:

Beginn wie bei Pn (1,3,3)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Charakteristika

Generalisation - bevorzugte Lokalisation

Pn:	allgemeine Generalisation (1)
Arteriitis temporalis (HORTON)	grundsätzlich generalisiert, aber in abnehmender Reihenfolge sind bevorzugt: Arteria temporalis, A.ophthalmica, die anderen cerebralen Arterien, die Carotiden, die Aa.subclaviae, Aa.scapulares, Aorta, Coronarien, Extremitäten-Gefäße (1,3,7)
Endangiitis obliterans:	in der Peripherie die Arterien der Beine be- vorzugt, aber auch Befall der Bauchaorta mög- lich, provinzielle Schwerpunktbildung an Lungen, Gehirn und Herzmuskel möglich, was zur schein- baren Aufhebung des generalisierten Charakters führt (1,7) die unteren Extremitäten am häufigsten, das Gehirn am zweithäufigsten befallen (3)
Hyperergische Vaskulitis (ZEEK):	Vorkommen überall möglich
rheumatische Vaskulitis:	Coronarien bevorzugt befallen, aber grund- sätzlich generalisiert (3)
Vaskulitis bei Lupus eryth.diss.:	in Nieren und Milz die deutlichsten Verände- rungen sichtbar (2) in der Hälfte der Fälle generalisierte Gefäß- veränderungen auffindbar (4)
Aortenbogen-Syndrom (TAKAYASU):	Aortenbogen und seine Abzweigungen bevorzugt befallen, nicht generalisiert (6) Auch Befall der Bauchaorta, der Coronarien und der Pulmonalarterien möglich (7)
Wegener'sche Granulomatose:	kleinere Gefäße als bei der Pn bevorzugt, insbesondere Milz- und Lungengefäße und die Glomerula (5)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Charakteristika

vergleichende Beschreibung des gefäßspezifischen Prozesses

Pn:	tiefe sektorförmige Nekrotisierung aller Wand-schichten mit Zerstörung der Adventitia, Lösung der elastisch-muskulären Verbindungen, zudem kleine Rupturaneurysmen, Fibrinniederschläge, Entzündungs-zellen, frische und alte Blutungszeichen nachweisbar, je älter der Prozess, umso mehr Lymphocyten und Mono-cyten (1,3) starke Riesenzellbildung nicht selten, dann Verdacht auf allergische Genese (1), Entzündungszellen spezi-ell in der Adventitia angesammelt (1)
Arteriitis temporalis (HORTON):	fibrinös-zelluläres Intimaexsudat mit Aufbruch der Lamina elastica int., sektorförmige Anordnung der Veränderungen, kleine muskuläre Arterien dagegen oft vollständig entzündlich penetriert und Ausbildung von miliaren Aneurysmen (1) Intima: unspezifische Bindegewebswucherung Media: weitgehende Zerstörung durch riezenzellrei-ches Granulationsgewebe Adventitia: zellige Infiltrate (3) kissenförmige Proliferationen der Intima, fibrinös-zelluläre Exsudation, Aufbruch der Lamina elastica int. und herniöse Prolapse, an der Media fibrinoide Verquellung der Muskelfasern, zwischen Elastika und Muskulatur zahlreiche Riesen-zellen, Adventitia nur dort entzündlich umgewandelt, wo sie durch den entzündlichen Prozess von innen her erreicht wird, gelegentlich Ausbildung von Aneurysmen (2)
Endangiitis obli- terans:	großzellige intimale Granulome mit sekundärer Throm-bosierung im Sinne einer "entzündlichen Atheroskle-rose" (1,7) aus mit Fibrin durchsetzten Intimaödemem können sich kollagene Fasern entwickeln, die die Intimapolster in sklerotische Platten umwandeln, was zum morpholo-gischen Bild der Atherosklerose führt (3)
Hyperergische Vas- kulitis (ZEEK):	sektorförmige, fibrinoide von innen nach außen pene-trierende Nekrose, gelegentlich echte Defektbildungen, herniöse Wandprolapse und Rupturen (1) im zelligen Infiltrat auffallend viele Eosinophile (ZEEK)
rheumatische Vaskulitis:	Entzündungsprozess vorwiegend in den äußeren Wand-schichten lokalisiert, bei größeren Gefäßen Wuche-rungen der Vasa vasorum zu beobachten, perivaskuläres Ödem, fibrinoide Verquellung, Zellin-filtrate in äußerer Media, selten auch Zerstörung der elastischen Fasern mit Narbenbildung und Aschow'schen Knötchen (3) an der Aorta makroskopisch sichtbare narbige Einzie-hungen und Diastase der Aortenklappen, besonders häufig die Coronarien vor allem durch Ödem und Hypertrophie der Media betroffen (3)

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Charakteristika

Fortsetzung: vergleichende Beschreibung des gefäßspezifischen Prozesses

Vaskulitis bei Lupus eryth.diss.:	die ganze Gefäßwand wird durchsetzt und zwar von fibrinoider Nekrose und anschließender Fibroblasten- wucherung (4)
Aortenbogen- Syndrom (TAKAYASU):	segmentale Panarteriitis mit Riesenzellen, Nekrosen und Thrombenbildung (4,7)
Wegener'sche Granulomatose:	wie bei Pn (1,3,5)

besonders herauszustellende Charakteristika

besondere Abgrenzungsprobleme

Pn:	Im Gegensatz zur Endangi- itis obl. nur die intra- cerebralen und nicht die Rinengefäße bei Hirnbe- teiligung befallen (1) bei Pn immer Zerstörung der Mediamuskulatur, bei Endangiitis obl. dagegen nie (2)	alle Wandschichten betroffen, Abgrenzung gegen Angiitis des Lupus eryth. nicht einfach (1) bei schubweisem Verlauf oft im selben Organ verschieden alte Veränderungen sichtbar, Abheilungsstadien weisen zu- weilen große Ähnlichkeit mit der Atherosklerose auf (3)
Arteriitis tem- poralis (HORTON):	bevorzugter Befall der Temporalarterien und der Aa. ophthalmicae (1) Riesenzellen in großer Zahl, z.T. in Form von Fremdkörperriesenzellen (1)	
Endangiitis obliterans:	im Gegensatz zur Arterio- sklerose Beteiligung der oberen Extremitäten mög- lich (6) bei Hirnbeteiligung gra- nuläre Atrophie der Hirn- rinde, bei Pn dagegen um- schriebene Erweichungs- zonen (3) im Gegensatz zur Pn keine gröberen Medianekrosen (2,3) tuberkuloide Granulome (7)	Im Narbenstadium Unterscheid- ung von Pn oft nicht mehr möglich (2,3)
Hyperergische Vaskulitis (ZEEK):	alle Veränderungen im gleichen Stadium (ZEEK), bei Pn nicht so	die sklerosierenden steno- sierenden Prozesse den Ver- änderungen beim Lupus eryth. subakutus ähnlich (4)
rheumatische Vaskulitis:	Veränderungen der Aorta und der Klappen (1,3)	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Pathologisch-anatomische Charakteristika

Fortsetzung

besonders herauszustellende Charakteristika besondere Abgrenzungsprobleme

Vaskulitis bei Lupus eryth.diss.:	Gross'sche Hämatoxilin- körperchen (6) Drahtschlingenphänomen der Nierenglomerula (2,4) periarteriolitische Folli- kelfibrose der Milz (2)	
Aortenbogen- syndrom (TAKAYASU):	in der überwiegenden Mehrzahl nur bei jungen Frauen (6,7)	
Wegener'sche Granulomatose:	noch kleinere Gefäße bevor- zugt als bei der Pn, Knötchenbildung seltener (5) chron. ulceröse oder granu- lomatöse Entzündungen in Nase und Nebenhöhlen, sowie die granulomatösen Lungen- herde und der typische obli- gate Nierenbefall kennzeich- nend (4)	die Gefäßveränderungen können morphologisch nicht nur sehr der Pn, sondern auch denen anderer Angiitiden ähneln und sind deshalb vielleicht eher als sekundär im Rahmen einer primären Erkrankung des Respirationstraktes zu sehen (5).

Besonderheiten hinsichtlich Ätiologie, Klinik und Verlauf

Wegener'sche Granulomatose:	ulcerierende knorpeldestruierende Herde im Nasen- und Nasennebenhöhlenbereich, zunehmende Verschlechterung der Lungenfunktion (4) Kombination chron. Schnupfen und Lungenherde, Nierenbefall obligat aber anhypertonisch (5)
Arteriitis temporalis: (HORTON)	auffallende Häufigkeitsgipfel im 7. und 8. Decennium (1,3,4,7) im klassischen Fall Verhärtung, Schlängelung, Überwärmung und Druckempfindlichkeit und evtl. Rötung der Temporalarterie, in 50% ischämische Schädigung des Auges (Skleritis nodularis nekroticans, Amaurose) (1) in etwa 50% Sehstörungen, 10% beiderseitige, 15% einseitige Amaurose (4)
Endangiitis obliterans:	auffallende Geschlechtsverteilung: zu 99% meist Männer jüngeren Alters betroffen (3,4,6) untere Extremitäten am häufigsten und am schwersten betroffen (juveniles Extremitätengangrän), der Verlauf ist im allgemeinen länger und günstiger quo ad vitam als bei der Pn (bis 30 Jahre) (1) die trophischen Störungen an den unteren Extremitäten stehen meist im Vordergrund und sind schwieriger gegen die obliterierende Arteriosklerose abzugrenzen als gegen die Pn, differentialdiagnostische Kriterien gegenüber der Arteriosklerose sind: bei der E.o. Mitbefall der oberen Extremitäten (bis zu 40%) fehlender Nachweis von Arterienkalk im Röntgenbild, kein sklerotischer Augenhintergrund, rezidivierende Thrombophlebitis, anderes angiographisches Bild (6) Nachweis einer Thrombophlebitis migrans ist pathognomonisch für die E.o. (7) die cerebrale Symptomatik bei Befall der Hirngefäße ist der der Pn gleich, beobachtet wurden: Migräne, Sehstörungen, Schwindel, flüchtige Paresen, depressive Verstimmungen, progressive Demenz, fokale Ausfälle, spastische Tetraparesen, Sprach- und Schluckstörungen, Pseudobulbärsyndrom, Krampfanfälle (JELLINGER)
Hyperergische Angiitis (ZEEK):	organspezifische Beschwerden wie bei Pn, aber akuter, sepsisartiger Verlauf, evtl. Schocksymptomatik (2) zuweilen Verbrauchskoagulopathie (1)
Vaskulitis bei Lupus eryth.:	auffällige Geschlechtsverteilung Frauen : Männer = 6 : 1, eine Polyneuropathie (30%), speziell eine Polyneuritis (15%) erschweren aber die Abgrenzung zur Pn, die Nierensymptome sind ebenfalls denen der Pn ähnlich, die charakteristische Schmetterlingsfigur des Gesichtes wird nur selten beobachtet, auch Hautveränderungen in Form von vieldeutigen Effloreszenzen werden nur in 20% angetroffen (6)

Tabelle 6 (Fortsetzung) Besonderheiten hinsichtlich Ätiologie, Klinik und Verlauf

Angiitis bei Sklerodermie:	Die Abgrenzung erfolgt klinisch durch die bekannten Symptome wie Weichteilverhärtung, Mikrostomie, Madonnenfinger. Die der Angiitis zuzuschreibenden Symptome wie M. Raynaud, Muskelatrophien, ischämische Störungen an Extremitäten und Intestinaltrakt sind uncharakteristisch, selten ist das LE-Zellphänomen nachweisbar und auch das Sjögren-Syndrom wurde beobachtet (6)
Aortenbogensyndrom: (TAKAYASU)	als charakteristisch gelten ein- oder beidseitige Pulslosigkeit der oberen Körperhälfte (pulsless disease) bei Hypertonie der Beine (umgekehrtes Isthmusstenose-Syndrom), Rippenusuren und sichtbare Gefäßpulsationen am Rücken (6), ausschließlich junge Frauen betroffen (1) als uncharakteristisch und diagnoseerschwerend gelten dagegen: Schmerzen, Parästhesien, Kältegefühl, Muskelschwäche, "Claudikatio intermittens der Arme" apoplektiforme Zustandsbilder, Krämpfe, ischämische Hautulcera des Gesichtes, "Claudikatio" der Kaumuskulatur, Coronarbeteiligung, Amaurose (6)
Cogan-Syndrom:	definitionsgemäß nichtsyphillitische interstitielle Keratitis verbunden mit Schwindel, Ohrengeräuschen und hochgradiger Schwerhörigkeit (COGAN 1945), eine gesetzmäßige Reihenfolge der Symptomatik besteht jedoch nicht, graduelle Abstufungen möglich, ferner existieren Veröffentlichungen, wonach eine mehr oder weniger generalisierte Angiitis im Sinne einer Pn bei einem Cogan-Syndrom gefunden wurde (BOYD, OLINER)
Pn:	Verschlüsse der Arterien der Extremitäten mit trophischen Störungen im Gegensatz zur Endangiitis obliterans nur ausnahmsweise anzutreffen (6) Pn auch bei Tieren anzutreffen, dann Arten, die für Streptokokkeninfekte anfällig sind, bevorzugt befallen (1) Eosinophilie in 25% der Fälle, gamma-Globuline, GOT und GPT häufig (40-70%) erhöht (4).

XI. KASUISTIKEN

Wenn man die beiden vorangegangenen Abschnitte, in denen die Pn aus pathologisch-anatomischer und aus klinischer Sicht im Vergleich mit anderen Angiitiden betrachtet wurde, zusammenfassend kommentieren sollte, so könnte man im Sinne von HESS bemerken, daß es bei den hier angesprochenen Krankheitsbildern trotz der zu beobachtenden unterschiedlichen Akzente hinsichtlich Klinik und pathologischer Anatomie mit letzter Sicherheit nicht zu klären ist, ob es sich dabei lediglich um Varianten einer nosologischen Einheit oder jeweils um selbständige Krankheitsbilder handelt. Dies resultiert schon allein daraus, daß die Auffassungen der einzelnen Autoren zum jeweiligen Krankheitsgeschehen zuweilen nachweislich differieren. (vergl. Tabelle)

Aus dem zur Verfügung stehenden Krankengut (Tab. 7) und der Literatur sollen nun einige herausgegriffene Kasuistiken, welche die speziell bei Angiitiden zu beobachtenden klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde und die dadurch entstehende Problematik verdeutlichen, vergleichend betrachtet werden.

Während die Thrombangiitis obliterans sich vor allem in pathologisch-anatomischer Hinsicht relativ eindeutig von dem Krankheitsbild der Pn abzuheben scheint, dürfte die Trennung zwischen der Thrombangiitis (Endangiitis) obliterans und einer generalisierten Arteriosklerose nach allgemeiner Auffassung größere Schwierigkeiten bereiten. Wie sehr sich die klinischen Erscheinungsbilder der Arteriosklerose, der Thrombangiitis obliterans und auch der Pn überschneiden können, dürfte durch folgende Demonstrationen offenkundig werden:

Patient	BSG	Leuko- beschl. zytose phillie	Eosino- Anämie	path.Elek- trophorese	Sensibi- litäts- störungen	Para- lysen	Hirnnerven betroffen	Schmerz- zen	Gewichts- reduktion	PE
m.47	+	+		+	+	+	+	+	Pn	Diabetes
f.44	+	+	+	+	+	+	+	+	Asthma br. Pn	
m.27	+	+	+	+	+	+				-
m.36	+	+	+	+	+	+	+			-
f.64	+	+	+	+	+	+	+	+	Pn	
m.41	+	+		+	+	+		+		-
m.61	+	+	+	+	+	+	+	+	Polyarthr. Pn	
m.68	+	+	+	+	+		+	+		-
m.45	+	+	+	+	+	+		+	Asthma br. Pn	
f.48	+	+	+	+	+	+		+	Asthma br. Pn	
m.60	+		+	+	+	+		+		-
f.54	+	+	+	+	+	+	+	+		-
f.38	+	+		+	+	+	+		Pn	
f.46	+		+	+				+	M. Raynaud Pn	
m.56	+	+		+	+	+		+		Pn
m.57	+					+	+		M. Parkinson	
m.69	+		+	+					Art. temporal.	
f.43	+	+	+		+	+		+	Endang. obl.	
f.54	+		+			+		+	Arteriosk.	
m.29	+			+					Art. temporal.	
m.66	+	+	+	+			+	+	"	
f.40	+			+			+	+	Meningoenceph	

Bei allen hier aufgeführten Fällen stand eine Angilitis wegen des klinischen Bildes diagnostisch zur Diskussion. Die routinemäßig erfassten Labordaten sind unspezifisch verteilt, was selbst für die weitere Aufschlüsselung der Elektrophorese gilt. Hinsichtlich der neurologischen Befunderhebung fällt allerdings auf, daß bei keinem der Patienten mit der klinischen Diagnose der Pn Sensibilitätsstörungen vermißt wurden.

Eine in der hiesigen Neurologischen Universitätsklinik behandelte 43-jährige Patientin (Auf.Nr.25225) die anamnestisch eine Tonsillektomie (1939) und eine unklare "Nierenentzündung" 1943 angab, bemerkte Anfang 1972 erstmals Schweißausbrüche beim Eintauchen der Hände in kaltes Wasser. Im Juli des gleichen Jahres traten plötzlich Schmerzen im Schulter- und Ellbogenbereich und in den Fingergelenken auf, die von ihr besonders unangenehm in Rückenlage empfunden wurden. Darüber hinaus gab die Patientin seit dieser Zeit auch eine allgemeine Kräfteabnahme an. Im August traten vor der Menses erstmals starke Kopfschmerzen auf. Zudem klagte sie jetzt neben einer Zunahme der allgemeinen Abgeschlagenheit auch über Übelkeit, Brechreiz und kalte Schweißausbrüche. Die Beschwerden in den Armen verloren dagegen zu diesem Zeitpunkt an Intensität.

Am 14.9.1972 erfolgte die Aufnahme in ein auswärtiges Krankenhaus, wo bei der körperlichen Untersuchung von der Patientin Parästhesien im Bereich des linken Fußes angegeben wurden. Es fanden sich ein Hypertonus mit Werten bis um 230/130 mm Hg. Ferner bestanden rektale Temperaturen um 38,5 und bei den Laboruntersuchungen zeigten sich eine Leukozytose, eine erhöhte BSG (24/43) und eine Hypokaliämie.

Eine antibiotische Therapie mit Oracef und Refobacin sowie eine Corticoidmedikation mit Decortilen führte lediglich zu einer Senkung der subfebrilen Temperaturen, brachte aber keine wesentliche Besserung der Beschwerden und des Allgemeinzustandes der Patientin.

Nach einem am 5.10. aufgetretenen generalisierten Krampfanfall wurde die Patientin in die hiesige 2.Medizinische Klinik und Poliklinik verlegt.

Bei der Aufnahme befand sich die Patientin in einem Zustand tiefer Bewusstlosigkeit. Bei der Inspektion fielen ein leichter Sklerenikterus und eine ödematöse Schwellung im Bereich des linken Fußgelenkes auf. Der Muskeltonus und die Eigenreflexe waren abgeschwächt. Das Vorliegen einer schlaffen, lediglich den rechten Arm weniger betreffenden Tetraplegie, eine nach distal zunehmende Hypästhesie für alle Qualitäten im linken Arm und beiden Beinen, sowie eine Druckschmerzhaftigkeit der Fuß- und Zehengelenke links ließen sich am nächsten Tag nach Aufklaren noch eindeutiger objektivieren.

Das EEG zeigte einen inkonstanten Herdbefund rechts temporo-parietal. Im EMG fanden sich Zeichen einer peripheren neurogenen Läsion.

Am 19.10.1972 hatte sich der neurologische Befund der nun in die hiesige Neurologische Universitätsklinik verlegten Patientin, deren Bewusstseinslage zu der Zeit noch von somnolenten Phasen beeinträchtigt wurde, insofern geändert, als jetzt die ER beiderseits wieder gut auslösbar waren. Linksseitig zeigte sich auch ein angedeuteter Babinski, der Lagesinn der Großzehen erschien gestört. Der inkonstante Herdbefund im EEG war nicht mehr nachzuweisen. Es fand sich aber noch eine deutliche Allgemeinveränderung.

Bei den umfangreichen internistischen Untersuchungen und den Röntgenuntersuchungen ließen sich eine Sinustachykardie von 105/min, eine Leukozytose von 34400 und eine Hypercholesterinämie von 450 mg% feststellen. In der Elektrophorese waren die Albumine auf 41 rel.% vermindert, die übrigen Fraktionen dagegen vermehrt. Im Urin konnten wiederholt Erythrozyten, Eiweiß und Bakterien nachgewiesen werden.

Die Untersuchung des Liquor cerebrospinalis ergab keine Besonderheiten.

Das von den Internisten noch durchgeführte Sternalpunktat zeigte eine verminderte Erythropoese, eine Linksverschiebung der Myelopoese, eine Eosinophilie und Anhaltspunkte für eine toxische Markschädigung.

Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes wurden teilweise enge und unregelmäßig kalibrierte Arterien sowie sehr variable Ödembildungen beobachtet.

Der auf Grund des polysymptomatischen Bildes geäußerte klinische Verdacht auf einen generalisierten angiitischen Prozess konnte durch die histologische Untersuchung einer Probeexcision der Wadenmuskulatur nicht eindeutig erhärtet werden. Es fanden sich zwar atrophische Muskelfasern, jedoch keine angiitisch veränderten Gefäße.

Trotzdem wurde eine dem klinischen Verdacht entsprechende Therapie mit Ultralan (100 mg/die) und Alkeran (3 mg/die) eingeleitet. Diese führte lediglich zu einer leichten subjektiven Besserung des AZ, die Paralysen erwiesen sich jedoch als progredient und wurden bald von ausgeprägten Muskelatrophien gefolgt.

Nachdem am 21.12.72 ein erneuter generalisierter Krampfanfall aufgetreten war, kam die Patientin ad exitum.

Bei der Sektion fiel eine generalisierte Angiitis besonders ausgeprägt an den kleinen Arterien und Arteriolen im Bereich der Skelettmuskulatur, der Nieren, der Milz und des Gehirns auf, die von pathologisch-anatomischer Seite als Endangiitis obliterans eingestuft wurde. An der Mark-Rindengrenze des Großhirns rechts parietal und im

Stammganglienbereich rechts fand sich jeweils ein etwa 2 cm im Durchmesser großer Nekrosebereich.

Zum Vergleich sei nun der Fall einer 54-jährigen Patientin beschrieben, die vom 13.9.1960 bis zum 30.9.1960 in der hiesigen Neurologischen Universitätsklinik behandelt wurde:

Bei der Patientin war seit 1953 ein Diabetes mellitus bekannt. Seit 1954 waren Muskelatrophien der Beine aufgefallen und 1959 bemerkte die Patientin erstmals eine spürbare "Beinschwäche" links.

Im Februar 1960 wurden hormonelle Störungen im Sinne eines Morbus Cushing und Anhaltspunkte für eine Hepatitis hausärztlicherseits festgestellt, die zunächst zur Einweisung in die 2. Medizinische Klinik und Poliklinik am 27.3.1960 führten.

Bei der Aufnahmeuntersuchung klagte die Patientin über seit 5 Wochen bestehende Schmerzen in beiden Beinen und im rechten Arm. Da die Schmerzen im rechten Bein zunahmen und sich Zeichen einer Paralyse einstellten, wurde die Patientin in die Neurologische Klinik verlegt.

Bei der Inspektion ~~fielen~~ zunächst ein Hirsutismus, ein seborrhoisches Ekzem an Kopf und Stamm und eine Rosacea des Gesichtes auf. Der neurologische Befund war durch eine erhebliche Atrophie der Muskulatur beider Beine, rechtsstärker als links, mit der entsprechenden Verminderung der groben Kraft gekennzeichnet.

Die PSR und ASR erwiesen sich beidseitig als ausgesprochen lebhaft.

An den oberen Extremitäten zeigten sich eine weniger ausgeprägte Atrophie und Kraftminderung, zudem fanden sich leichte Paresen im Ulnarisbereich beiderseits, die Eigenreflexe waren auslösbar. Die klinische Prüfung der Hirnnerven, der Sensibilität und der Koordination zeigte

keine Besonderheiten.

Die internistischen Untersuchungen ergaben einen leichten Hypertonus von 160/90 mm Hg, eine beschleunigte BSG (37/74), einen Hb von 7,3g%, eine Bakteriurie und eine Leukozyturie. Der Augenhintergrund war bei der Aufnahme unauffällig, bei weiteren Untersuchungen wurden jedoch eine Retinopathia diabetika und ein mäßiger Fundus hypertonicus festgestellt.

Da sich der klinische Verdacht einer Angiitis durch die histologische Untersuchung einer PE der Oberschenkelmuskulatur rechts nicht eindeutig bestätigen aber auch nicht sicher ausschließen ließ, wurde eine Corticoidmedikation eingeleitet. Zu einer wesentlichen Besserung der Beschwerden kam es allerdings nicht, vielmehr verschlechterte sich am 27.9. das Zustandsbild akut. Im Gefolge einer symptomatischen Psychose entwickelte sich am 29.9. eine Gangrän der linken Hand und am 30.9. trat trotz aller therapeutischen Bemühungen der Exitus infolge Herz-u.Kreislaufversagens ein.

Die Sektion ergab eine allgemeine schwere Arteriosklerose, insbesondere eine Arterio- und Arteriolsklerose der Nierengefäße, der Mesenterialgefäße und der basalen Hirnarterien. Ferner war es zu einem Erweichungsherd im linken Parietallappen, sowie zu einer Thrombose der linken V.femoralis und der Vv. iliacae gekommen.

Um die Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungsbilder und die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten der Krankheitsprozesse aufzuzeigen, soll hier noch ein 1950 von ERBSLÖH und KATZMEIER(33) beschriebener Fall, bei dem polyneuritische Symptome einen wesentlichen Teil des Beschwerdebildes ausmachten, zum Vergleich herangezogen werden:

Der 59-jährige Patient klagte damals über seit mehreren Jahren schubweise auftretende Gelenkschmerzen im Sinne einer Polyarthritidis rheumatika, häufige Furunkulosen und in jüngster Zeit auch über Abnahme der groben Kraft in Händen und Füßen. Zudem gab der Patient Sensibilitätsstörungen (Kälte-Kribbel- und Taubheitsgefühl) in Händen und Füßen an und klagte auch noch über häufige Durchfälle.

Bei der Aufnahme befand sich der Patient in einem chronisch-septischen Zustand mit Untergewicht und reduziertem AZ. An der dünnen, glänzenden Haut zeigten sich blau-rötliche Verfärbungsstellen. Palpatorisch fielen ein Pulsverlust an den Beinen und eine vergrößerte Leber auf.

Bei den neurologischen Untersuchungen fand sich eine im Laufe des Klinikaufenthaltes noch zunehmende Peroneusparese mit Steppergang und einer Zunahme der Muskelatrophien der Unterschenkel. PSR und ASR waren beiderseits erloschen. Besonders bemerkenswert erschien aber ein zunehmender Sensibilitätsverlust im Bereich der Unterschenkel. Der Schmerz wurde erst nach einer langen Latenzzeit empfunden, dann aber mit starker Hyperpathie.

Im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens bildete sich an den Zehen eine starke Hyperkeratose der Nägel und es traten immer heftiger werdende Schmerzen in den Zehen auf. Schließlich entwickelte sich eine Gangrän des rechten Vor- und Mittelfußes, so daß sich eine Amputation nicht umgehen ließ. Die Wunde zeigte eine schlechte Heilungstendenz und es kam zur Stumpfeiterung. Der in seinem AZ erheblich beeinträchtigte Patient kam schließlich infolge eines Herzkreislaufversagens ad exitum.

Der Sektionsbericht brachte den Befund einer Thromboangiitis obliterans der Extremitätengefäße und geringer ausgeprägt auch der Coronarien, der Nieren- und

Mesenterialgefäße sowie der Hirngefäße. An den Begleitvenen der befallenen Arterien fand sich eine Endothelwucherung und eine subendotheliale Zellwucherung mit Lumeneinengung. Als auffällig wurden auch die bis in die Vasa vasorum hineinreichenden Gefäßveränderungen (fibrinoide Verquellung der Intima, parietale Thromben, Organisation von der Intima her) beschrieben, die sich auch an den Begleitgefäßen der peripheren Nervenstämme und den versorgenden Gefäßen der Spinalganglien und der spinalen Wurzeln nachweisen ließen. Die gefundenen Ganglienzellnekrosen und die Markscheidenfraktionierung der peripheren Nerven wurden als die dem Gefäßbefund entsprechende ischämische Schädigung interpretiert. Die gleichartigen cerebralen Veränderungen waren auf die rechte Hemisphäre begrenzt.

Die Autoren ordneten damals diesen Fall in den Kreis der "rheumatischen Allgemeinerkrankungen" mit generalisierter Thrombangiitis obliterans ein und äußerten den Verdacht auf einen ursächlichen Streptokokkeninfekt.

Wenn nun die bei den drei Patienten beobachteten klinischen Symptome mit den in den vorangegangenen Abschnitten aufgeführten und den einzelnen Angiitiden mehr oder weniger als spezifisch zugeordneten Befunden verglichen werden sollen, dann fällt allerdings eine deutliche Diskrepanz auf.

So imponierten zum Beispiel bei der 43-jährigen Patientin nicht die bei der Endangiitis obliterans üblicherweise im Vordergrund stehenden trophischen Störungen, sondern Schmerzen in den Armen, im Schultergürtel und schmerzhaftes Gelenkschwellungen. Ließe sich die Lokalisation der Beschwerden in den oberen Extremitäten nach KAPPERT in diesem Falle noch als differentialdiagnostisches Kriterium gegen die Arteriosklerose werten, so gilt dies für den Fall der 54-jährigen Patientin nicht mehr. Sie zeigte nämlich Atro-

phien, eine Verminderung der groben Kraft und Paresen auch im Bereich der oberen Extremitäten. Gleichwohl wurde aber in diesem Falle die pathologisch-anatomische Diagnose der Arterio- und Arteriolosklerose gestellt. In welchem Maße der bei dieser Patientin seit Jahren bestehende Diabetes mellitus als begünstigender Faktor einer Sklerosierung für die vordergründig als Arteriosklerose imponierenden Gefäßveränderungen verantwortlich gemacht werden kann, wäre wahrscheinlich sogar morphologischerseits nicht mit letzter Sicherheit zu sagen.

Während die bei dem von ERBSLÖH und KATZMEIER beschriebenen Patienten zu beobachtenden trophischen Störungen im Zusammenhang mit der End-(Thromb)angiitis obliterans und der Arteriosklerose in der zur Verfügung stehenden Literatur recht häufig erwähnt werden, sind Berichte über Sensibilitätsstörungen bei Endangiitis obliterans oder einer Arteriosklerose, wie sie bei dem Patienten ERBSLÖHs und KATZMEIERs bzw. bei der hier beschriebenen 43-jährigen Patientin auftraten, selten beschrieben worden. Die Autoren stießen bei der Durchsicht der Literatur nur auf wenige Berichte über ähnliche Beobachtungen (SCHLESINGER 1895, 1933, MIEFSON und FRIEDERICH 1950).

Die Tatsache, daß somit nur selten über Sensibilitätsstörungen im Rahmen einer Thrombangiitis berichtet worden war, versuchten sie durch die Vorstellung zu erklären, wonach Sensibilitätsstörungen durch ausgeprägte trophische Störungen, wie sie ja eben bei der Endangiitis obliterans und auch bei der Arteriosklerose häufig anzutreffen sind, überlagert werden können und deshalb im Grunde genommen vielleicht gar nicht so selten anzutreffen seien.

Andererseits scheint wiederum die Manifestation von ausgeprägten trophischen Störungen bis hin zur Gangrānbildung nicht ausschließlich an jene Formen der Gefäßveränderungen gebunden, die bei der Befundung von Biopsiematerial oder Sektionsmaterial von pathologisch-anatomischer

Seite als Endangiitis obliterans oder Arteriosklerose klassifiziert werden. Hierzu das Beispiel eines Patienten, der von MÖRL und Mitarbeitern beschrieben wurde (92):

Der 54-jährige Patient, bei dem die pathologisch-anatomische Diagnose einer Pn an Hand einer PE der Wadenmuskulatur gestellt wurde, klagte seit 1969 über Wadenkrämpfe und zeitweilige strumpfförmige Parästhesien an den Unterschenkeln, ferner über Gelenkschmerzen und passagere Schwellungen an den Füßen. Es bestanden ein schwer einzustellender Hypertonus von 160/100 mm Hg, eine Tachykardie von 105/min, subfebrile Temperaturen und eine Leukozytose. Die BSG war beschleunigt und im Elektrophoresediagramm zeigte sich eine Dysproteinämie. Obwohl auch klinisch differentialdiagnostisch in erster Linie an eine Pn zu denken war, wurde diese Verdachtsdiagnose eingeschränkt dadurch, daß schon bei der Aufnahme die Pulse der Arteria dorsalis pedis und der Arteria tibialis anterior nicht mehr tastbar waren, später konnten selbst die Pulse der Arteriae popliteae nicht mehr getastet werden. Die bei diesem Befund zu erwartenden trophischen Störungen entwickelten sich dann unter heftigen Schmerzen in Form einer Gangrän des rechten Vorfußes. Am 17.10.1975 kam der in seinem Allgemeinbefinden erheblich beeinträchtigte Patient unter den Zeichen eines Vorderwandinfarktes ad exitum.

Während heute die Endangiitis obliterans, der ja relativ lange klinische Verläufe zugeordnet werden, im Gegensatz zu früheren Jahren nur noch selten pathologisch-anatomisch bestätigt wird, mehren sich seit einiger Zeit Berichte über eine Verlaufsform der Angiitis, die oft im Zusammenhang mit pharmakoallergischen Prozessen gesehen wird.

Vor allem ZEEK und Mitarbeiter bemühen sich, einen Typ der Angiitis abzugrenzen, der klinisch vor allem durch einen sehr foudroyanten Verlauf und pathologisch-anatomisch durch das Vorliegen nur eines einzigen frischen Stadiums des angiitischen Prozesses, der sich allerdings in seiner Morphologie kaum von der Pn unterscheidet, charakterisiert sein soll. Diese nach ZEEK benannte Form einer Angiitis wird auch Hypersensitivitätsangiitis genannt, weil sie, schon entsprechend ihrem raschen Verlauf, eine hyperergische Reaktion des Organismus meist auf ein bestimmtes auslösendes Agens darstellen soll.

Eine solch~~e~~zunächst sehr abgrenzend erscheinende Beschreibung kann jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß die Diskussion um die Einstufung eines angiitischen Prozesses als Hypersensitivitätsangiitis im Sinne ZEEKS auf Grund der erwähnten Kriterien doch zuweilen recht problematisch sein dürfte, weil eben die Grenze zwischen "foudroyant" und "weniger rasch progredient" hinsichtlich der Beurteilung eines Krankheitsverlaufes fließend ist.

Auch die Frage, ob im Rahmen eines klinisch recht schnell verlaufenden Krankheitsbildes von pathologisch anatomischer Seite nur ein einziges Stadium eines angiitischen Prozesses oder aber mehrere Stadien verschiedenen Alters gefunden werden, kann im Einzelfall wohl zuweilen auch davon abhängen, wie oft das vermutlich schädigende Agens vor dem Ableben des Patienten verabreicht wurde.

Zu dieser Problematik sei folgender Fall angeführt:

COX und Mitarbeiter (24) berichten von einem 14-jährigen Patienten, der wegen einer Tonsillitis acht Tage lang mit Sulfadimethoxin behandelt wurde. Nach einer zweiwöchigen Behandlungspause, in der zwei Tage lang ein Penicillinpräparat gegeben wurde, erfolgte wieder für drei Tage eine Sulfonamidebehandlung. Hierauf kam es zur stationären Einweisung wegen

der Symptomatik einer anaphylaktoiden Purpura, die als Morbus Schönlein Henoch eingestuft wurde.

Der Patient klagte über Arthralgien der Schulter-, Hüft- und Kniegelenke, bei der Untersuchung fanden sich ferner Ödeme der Ankel und Füße und bei der neurologischen Untersuchung konnten eine Paralyse der linksseitigen Unterarmstrecker, sowie eine Sensibilitätsstörung an der rechten Hand festgestellt werden.

Zeitweilige tonisch-klonische Konvulsionen ließen auch auf einen cerebralen Prozess schließen.

Die Laboruntersuchungen ergaben einen Blutnachweis im Stuhl, eine Leukozytose, eine Anämie, eine Albuminurie, sowie eine Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen.

Nach Ablauf von drei Wochen trat der Tod unter den Zeichen eines Herz-Kreislauf- und Nierenversagens ein. Der Obduktionsbefund deckte eine nekrotisierende Angiitis der mittleren und kleinen Arterien mit fibrinoider Nekrose aller Wandschichten, Thrombenbildung und Rundzelleninfiltraten auf, zudem fanden sich Zeichen einer Glomerulonephritis. Der angiitische Prozess ließ sich besonders anschaulich in den Nieren zwei verschieden alten Stadien zuordnen, die von den Autoren als das pathologisch-anatomisch Korrelat der zweimaligen Sulfadimethoxin-Gabe interpretiert wurden. In der abschließenden Diskussion über diesen Fall stufen die Autoren die Purpura Schönlein-Henoch als eine der möglichen Manifestationsformen einer generalisierten Angiitis ein.

Auch der folgende von E.J.SCHÄFER und Mitarbeitern veröffentlichte Fall dürfte die eingangs erwähnte Problematik bei der Beurteilung einer Hypersensitivitätsangiitis beleuchten (86):

Ein 34-jähriger Patient hatte seit 1968 über zunehmende Beschwerden seitens eines Asthma bronchiale

zu klagen. Es wurden neben einer Allergie gegen ein Mischantigen aus Katarrherregern und Hausstaub, eine Eosinophilie von 12%, *Candida albicans* im Trachealsekret und mittels Blutgasanalyse eine globale Ateminsuffizienz festgestellt.

Die Therapie mit Corticoiden, Paraxin, Binotal und Tetracyklinen blieb ohne Erfolg. Anfälle von Atemnot bei septischen Temperaturen machten zeitweise eine assistierende Beatmung notwendig. Unmittelbar nach der Injektion von Binotal und Sulfonamiden trat unerwartet ein akuter Atem- und Herzstillstand ein, die Reanimationsversuche blieben ohne Erfolg. Der wesentliche pathologisch-anatomische Befund wurde am Myokard in Form einer lehmgelben Verfärbung wie bei einem Infarkt erhoben.

Histologisch ließ sich eine interstitielle eosinophile Myokarditis und eine fibrinoide Nekrose der kleinen Coronaräste nachweisen.

Will man diesen Fall als "klassische" Hypersensitivitätsangiitis werten, zumal auf die Applikation des schädigenden Agens (Binotal oder Sulfonamide?) charakteristischerweise ein sehr foudroyanter Krankheitsverlauf mit baldigem Exitus erfolgte, so ergeben sich dennoch einige Schwierigkeiten:

Unter Berücksichtigung des beschriebenen Myokardbefundes dürfte es sich im Falle dieses Patienten wohl um einen stark vorgeschädigten Organismus gehandelt haben, wobei offen bleiben mag, ob sich die Myokarditis und die Nekrose der kleinen Coronargefäße im Rahmen des sich seit 1968-1975 verschlimmernden Krankheitsprozesses oder aber speziell im Zuge eines pharmakoallergischen Prozesses unter der Therapie mit Corticoiden, Paraxin, Binotal und Tetracyklinen gebildet haben.

Somit läßt sich hinsichtlich der unmittelbar vor dem Exitus applizierten Injektion von Binotal und Sulfonamiden nur noch hinzufügen, daß durch diese wohl ein Schockgeschehen in einem sensibilisierten

vorgeschädigten Organismus mit akutem Herzstillstand ausgelöst wurde, und der plötzliche Tod des Patienten nur im Zusammenhang mit dem seit 1968 andauernden Krankheitsgeschehen gesehen werden kann.

Ein Beispiel für die eingangs erwähnte Problematik bei der Einstufung eines angiitischen Prozesses als Hypersensitivitätsangiitis, kann wohl auch für einen von WHARTON und PIETRONI (106) beschriebenen Fall gelten:

Die Autoren berichten von einem 46-jährigen Patienten, der über häufig rezidivierende Bronchitiden und seit 1968 auch über Beschwerden im Sinne eines Bronchialasthma klagte. Es wurde eine Allergie gegen Hausstaub festgestellt. Seitdem erfolgte eine Behandlung mit 2,5 mg Prednison/die. 1973 unterzog sich der Patient einer Influenza-Vaccination, die 1974 wiederholt wurde. Zehn Tage danach entwickelten sich eine Myalgie aller Muskelgruppen und schmerzhafte Arthralgien fast aller Gelenke.

Im Rahmen der Laboruntersuchungen fielen eine Erhöhung der alpha-2-Fraktion der Elektrophorese und der Nachweis des Rheumafaktors auf.

Das Krankheitsgeschehen nahm trotz einer Therapie mit 40 mg Prednisolon und zusätzlich Azathioprin einen auffallend progredienten Verlauf, wobei ständige subfebrile Temperaturen und ein rapider Gewichtsabfall von 70 kg auf 38 kg imponierten. Der Patient erlag dann einer Bronchopneumonie.

In diesem Falle, der wohl ohne Zweifel durchaus an eine Angiitis ZEEK denken ließe, wurde jedoch von den amerikanischen Morphologen nicht expressis verbis von einer Hypersensitivitätsangiitis gesprochen, sondern lediglich vermerkt, daß es sich hier um eine nekrotisierende Angiitis handele.

Als noch keineswegs abgeschlossen kann auch die Diskussion um die Beurteilung der angiitischen Komponenten der rheumatischen Arthritis und der PcP gelten.

Im Rahmen des polysymptomatischen Krankheitsbildes der Pn können ja Gelenkbeschwerden in Form von schmerzhaften Schwellungen zumindest zeitweise sogar im Vordergrund des Beschwerdebildes stehen. Daher wird in solchen Fällen die differentialdiagnostische Abklärung auch immer die Frage berücksichtigen müssen, ob es sich jeweils um eine "rheumatische Gelenkerkrankung" mit einer ausgeprägten angiitischen Komponente handelt, oder ob man das zu beurteilende Krankheitsbild als Angiitis mit nur ausgeprägteren Gelenksymptomen einstufen soll. Obwohl es durchaus berechtigt sein dürfte von der Annahme auszugehen, daß sich der gleiche Grundprozess lediglich in Abhängigkeit von der jeweiligen individuellen Reaktion des betroffenen Organismus in dem einen Falle vorwiegend als Gelenkschwellung und in dem anderen als ausgeprägtere Angiitis manifestiert, läßt sich aber eine derartige Auffassung nach dem derzeitigen Stand unseres Wissens nicht eindeutig erhärten.

Da zu dieser Problematik in der Literatur die unterschiedlichsten Auffassungen zu finden sind, scheint es zur Zeit nur eine Frage der jeweiligen Auffassung zu sein, wie die Symptomkombination von Gelenkerkrankung und Angiitis beurteilt wird.

KRÜSMANN führt zu dieser Frage einen Patienten mit seit acht Jahren bekannter PcP an, bei dem eine mehrjährige Therapie mit Corticoiden aber auch mit Pyrazolidin erfolgte. Außerdem wurde der Patient zeitweise mit Digitalispräparaten und Antibiotika behandelt. Im Laufe der Zeit entwickelten sich eine Herzinsuffizienz und ein Hypertonus und schließlich wurde das klinische Erscheinungsbild noch durch Schmerzen im rechten Schultergelenk kompliziert.

Kurz vor dem Ableben des Patienten wurden Nekrosen der Fingerkuppen und eine Radialislähmung rechts beobachtet.

Besonders die beiden letztgenannten Symptome führt der Autor auf eine in diesem Falle stärker in Erscheinung tretende angiotische Komponente der PcP zurück, die auch morphologischerseits bestätigt wurde. Gleichzeitig tritt der Autor den Auffassungen entgegen, wonach es sich in diesem Falle um eine durch die Corticoidmedikation induzierte Angiitis handeln könnte.

Das Beurteilungsproblem der Symptomenkombination von Angiitis und Gelenksbeschwerden stellte sich auch bei den Patienten des eigenen Krankengutes, von denen hier zwei erwähnt seien:

Ein 61-jähriger Patient (Aufn.Nr.11345) berichtete von häufigen Tonsillitiden, die zu einer Tonsillektomie geführt hatten. In der Kriegsgefangenschaft erlitt der Patient Erfrierungen an Händen und Füßen, die er in einen zeitlichen Zusammenhang mit seit vielen Jahren zeitweise auftretenden Gelenksbeschwerden brachte. Wegen dieser Gelenksbeschwerden im Sinne einer Polyarthritidis erfolgte eine langjährige Therapie mit Pyramidon, wobei der Patient wegen der heftigen Schmerzen eigenmächtig die Dosis bis auf 32 Tabletten/die steigerte.

Intoxikationserscheinungen und eine Leukopenie machten 1959 eine stationäre Behandlung in einem auswärtigen Krankenhaus notwendig.

Im Dezember 1967 bemerkte der Patient erstmals stechende Schmerzen in beiden Füßen, hinzu traten schmerzhaft Wadenkrämpfe. Seit Januar 1968 bestanden auch Gehbeschwerden wegen einer beidseitigen Fußheberschwäche. Später traten auch Gefühlsstörungen und Kribbelparästhesien in den Beinen und dann auch in den Händen auf.

Am 23.4.1968 erfolgte die stationäre Aufnahme in die hiesige Neurologische Universitätsklinik. Bei der körperlichen Untersuchung fielen zunächst ein stark reduzierter AZ und schlecht durchblutete Schleimhäute auf. Die Sprache des Patienten und die Prüfung der Hirnnervenfunktion waren unauffällig. Es imponierte aber eine deutliche Parese der Fußheber beiderseits, der Gang wirkte staksig und auch die Feinmotorik erschien gestört. Die Gelenke waren zwar durchweg passiv frei beweglich, jedoch fanden sich Anzeichen für eine polyarthritische Veränderung insbesondere der kleinen Gelenke.

Die Überprüfung der Reflexe zeigte an den oberen Extremitäten keine Besonderheiten, der PSR und der ASR waren jedoch beiderseits erloschen. Die Sensibilität erwies sich an den Unterschenkeln für alle Qualitäten als herabgesetzt, wobei die Ausbreitungsgrenzen stets wechselten. Ebenso bestand an beiden Händen eine handschuhförmige Hypästhesiezone.

Die Laboruntersuchungen ergaben eine beschleunigte BSG von 40/65, CRP+, Rheumafaktor+; ein LE-Zellphänomen konnte nicht nachgewiesen werden. Die Albumine waren vermindert, die gamma-Globuline vermehrt. Zudem wurden eine leichte Anämie und eine Bakteriurie festgestellt.

Die Röntgenuntersuchungen zeigten neben den zu erwartenden Gelenkveränderungen eine Osteoporose der Wirbelsäule.

Das EMG ließ eine Entartungsreaktion des M. tibialis ant. und des M. extensor dig. long. erkennen.

Die histologische Untersuchung einer PE der Wadenmuskulatur links erbrachte die pathologisch-anatomische Diagnose einer Pn (atrophische Muskelfasern, hyaline Wandnekrose der inneren Schichten der Gefäße

mit Lumeneinengung, vakuolisierte Zellen in der Media, Vermehrung und rundzellige Infiltrierung des adventitiellen Bindegewebes).

Der Diagnose entsprechend wurde eine Therapie mit einer Anfangsdosis von 60 mg Prednison/die, Amuno und Bewegungsübungen eingeleitet, woraufhin eine Remission der Sensibilitätsstörungen und eine Besserung der Bewegungseinschränkungen eintrat; die Fußheberschwäche ließ sich allerdings nicht völlig beheben.

Am 1.7.68 konnte der Patient entlassen werden. Mehrfache Kontrolluntersuchungen, zu denen der Patient einbestellt wurde, zeigten keine Änderung des Befundes.

Ausgeprägte Gelenkbeschwerden standen auch bei einer in der hiesigen 2. Med. Klinik und Poliklinik behandelten 46-jährigen Patientin im Vordergrund. (Aufn.Nr.30140) Seit 1955 klagte sie auch über häufige Magenschmerzen, aber mehrfach durchgeführte MDPs ergaben keinen pathologischen Befund.

1963 traten erstmals Schmerzen in den Schultern und Oberarmen auf, die als "rheumatisch" gedeutet wurden. Etwas später fiel ein häufiges Absterben der Hände im Sinne eines Morbus Raynaud auf, und bald darauf traten Schmerzen in den oft angeschwollenen Finger- und Handgelenken, später auch in den Kniegelenken hinzu. Vom Hausarzt wurde damals die Diagnose einer PcP bei Morbus Raynaud gestellt und eine Behandlung mit Corticoiden durchgeführt. Die Gelenkschmerzen konnten damit gelindert werden.

Im Februar 1971 nahmen die Beschwerden jedoch wieder in solchem Maße zu, daß die stationäre Einweisung in ein auswärtiges Krankenhaus erfolgte. Wegen des Verdachtes auf einen mit febrilen Temperaturen einhergehenden "rheumatischen Schub" wurde dort eine Behandlung mit höheren Cortisondosen durchgeführt.

Nach der Entlassung schloß sich ein Kuraufenthalt an, der jedoch den Gesundheitszustand der Patientin nicht wesentlich bessern konnte, so daß die Einweisung in die hiesige 2. Medizinische Klinik und Poliklinik erfolgte.

Bei der Aufnahmeuntersuchung gab die Patientin an, seit 1971 mehrere kg abgenommen zu haben.

Die Lymphknoten waren rechts axillär vergrößert, es bestand eine Akrozyanose der Finger und mehrmals täglich wurde ein Raynaud'sches Phänomen beobachtet. Die Handgelenke waren geschwollen und druckschmerzhaft, die Hände rötlich induriert. An den Beinen fand sich eine leichte Schwellung der Kniegelenke. Die Arterienpulse waren an allen Palpationsstellen tastbar. Eine Untersuchung in der neurologischen Ambulanz ergab zu diesem Zeitpunkt keinen sicheren pathologischen Befund.

Insgesamt wurde die Patientin bis zum Ende des Jahres 1975 dreimal stationär in der hiesigen 2. Medizinischen Klinik und Poliklinik behandelt, dabei ergab sich folgender Krankheitsverlauf:

Zunächst wurde die Corticoidmedikation abgesetzt und eine Behandlung mit Butazolidin eingeleitet, die zusammen mit physikalischen Maßnahmen zur weitgehenden Beschwerdefreiheit führte. Da die Leukocyten aber auf 3800 absanken, konnte diese Behandlung nicht für längere Zeit fortgesetzt werden. Auf Grund der umfangreichen immunologischen Untersuchungen wurde nach längerer Beobachtung der Konstellationsveränderungen der Verdacht auf eine Immunkomplexbildung mit Kernantigenen und deren Einlagerung in die Gefäßwände oder - alternativ betrachtet - der Verdacht auf eine durch langfristige Cortisongaben induzierte endogene Freisetzung von gefäßeigenen Antigenen, die an der Immunkomplexbildung teilhaben, geäußert (VORLAENDER).

Die weiteren Laboruntersuchungen waren durch eine ständig erhöhte BSG, eine Verminderung der Albumine, eine Erhöhung der Gamma-Globuline und den Nachweis des Rheumafaktors gekennzeichnet.

Röntgenologisch wurden an den Gelenken der Mittel- und Vorfüße subenchondrale Geröllzysten nachgewiesen, wie sie für die PcP typisch sein sollen.

Aus differentialdiagnostischen Erwägungen wurde auch eine PE aus der Oberschenkelmuskulatur links veranlaßt, deren histologische Untersuchung die pathologisch-anatomische Diagnose "Periarteriitis" erbrachte.

Nach Bekanntwerden der pathologisch-anatomischen Diagnose wurde eine Therapie mit einem Solu-Decortinstoß von 2mal 125 mg/die eingeleitet. Dann wurde eine intermittierende Therapie mit zunächst 100 mg/2 die Prednison angeschlossen, die durch Imurek in einer Dosierung von anfangs 100 mg/die bei antibiotischer Abdeckung ergänzt wurde. Der Zustand der Patientin besserte sich daraufhin so weitgehend, daß sie beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Am 15.10.1975 mußte die Patientin jedoch wieder stationär aufgenommen werden, weil sie über zeitweise Schluckbeschwerden und Sehstörungen, Haarausfall, Zahnfleischbluten, wunden Gaumen und Rhagaden klagte. Diese Symptome wurden weitgehend als Nebenwirkungen der Dauertherapie mit Azathioprin interpretiert, so daß dieses Medikament ganz abgesetzt wurde. Die Beschwerden gingen daraufhin zurück und die Leukozytenzahlen erreichten wieder Normalwerte.

Die anlässlich einer Rektoskopie beobachteten Schleimhauterosionen wurden allerdings als Hinweis auf den nach wie vor bestehenden angitischen Prozess interpretiert, jedoch konnte die Patientin wieder weitgehend beschwerdefrei entlassen und zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen einbestellt werden.

Mehrfache Untersuchungen in der neurologischen Ambulanz ergaben auch in der Folgezeit keinen pathologischen Befund.

Mit der Darstellung der hier angeführten Fälle wurde der Versuch unternommen, die Problematik bei der Abgrenzung der einzelnen Formen der Angiitiden anschaulich zu machen. Dabei mag auch deutlich geworden sein, daß zwischen den klinischen und pathologisch-anatomischen Charakteristika der hier angesprochenen Angiitiden durchaus fließende Übergänge bestehen können.

Zu dieser Feststellung war insbesondere auch unter anderem H.E. BOCK (1954) gelangt, der zur Verdeutlichung dieser Problematik auch ein Schema entwarf (siehe Abbildung) das von anderen Autoren (7) später noch erweitert wurde.

Wenn man in Betracht zieht, wie sich im Vergleich mehrerer Formen der hyperergischen Gefäßerkrankungen zum Beispiel die nekrotisierende Komponente eines angiitischen Prozesses an die Stelle eines mehr proliferativen Vorganges setzt oder sich Mikrobefunde mehr und mehr in die Richtung der grobsichtbaren Gefäßveränderungen verschieben, so erscheint auch die Vorstellung, wonach sich bestimmte Komponenten eines Krankheitsprozesses unter der Einwirkung von Medikamenten verändern können, immerhin der Diskussion wert.

In diesem Zusammenhang mögen die Arbeiten von SCHMIDT und Mitarbeitern Erwähnung finden, worin im Rahmen einer Verlaufsuntersuchung an einem Kollektiv von Patienten mit rheumatischer Arthritis, die mit Corticoiden behandelt wurden, der Corticoidmedikation eine begünstigende Wirkung der nekrotisierenden Komponente der beobachteten angiitischen Veränderungen zugesprochen wird (87).

Wenngleich die bisher an Hand von mehreren Kasuistiken geschilderte Problematik der Charakterisierung von verschiedenen Formen der Angiitiden schon recht vielschichtig erscheint, so existieren selbst noch darüber hinaus in der zur Verfügung stehenden Literatur Berichte, die eine geradezu verwirrende Kombination von klinischen

und pathologisch-anatomischen Befunden aufzeigen. So ist zum Beispiel in den Case Reports of the Mass.Gen. Hospital folgender Fall nachzulesen:(20)

Ein 75-jähriger Patient klagte seit einiger Zeit über allgemeine Schwäche, Gewichtsverlust und rezidivierende abdominelle Schmerzen besonders nach der Nahrungsaufnahme. Ferner gab der Patient häufig auftretende Kopfschmerzen und eine Druckempfindlichkeit beider Temporalarterien an.

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zog der Patient den linken Fuß nach, und im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens kam es dann noch zur Erblindung des linken Auges. Trotz einer Therapie mit Corticoiden entwickelte sich während des stationären Aufenthaltes eine zunehmende Niereninsuffizienz bei rasch fortschreitendem allgemeinen Verfall, so daß der Tod nach vierwöchigem Klinikaufenthalt eintrat.

Die Obduktion und die histologischen Untersuchungen deckten eine weitgehend generalisierte nur mikroskopisch faßbare Angiitis auf, die pathologisch-anatomisch als eine "besonders ausgeprägte mikroskopische Form der Pn" klassifiziert wurde.

Im Bereich des ZNS waren keine angiitischen Veränderungen nachweisbar, wohl aber an den Begleitgefäßen des peripheren NS, insbesondere denen des N.peroneus links. Zudem erschien den Autoren eine ischämische Schädigung des linksseitigen N.optikus im Sinne einer Optikusatrophie besonderer Erwähnung wert. Ferner waren auch fast alle viszerale Organe und alle Muskelgruppen von dem angiitischen Prozess betroffen. Außerdem erschienen die ausgeprägten Nekrosen der meisten Glomerula besonders auffällig. Die Autoren hätten sie am ehesten der Wegener'schen Granulomatose zugeordnet. Die auf Grund des hier

beobachteten angiitischen Prozesses gewählte Bezeichnung: "Besonders ausgeprägte mikroskopische Form der Ph", spiegelt wohl in anschaulicher Weise die Schwierigkeiten bei der Beurteilung einer Angiitis wieder.

So wurden z.B. in einigen angiitisch veränderten Gefäßen der Milz und des linksseitigen M.bizeps brachii auch noch zahlreiche für die Arteriitis temporalis typischen Riesenzellen gefunden. Obwohl auch hier der Druckschmerz im Bereich der Temporalarterien und die Amaurose des linken Auges in erster Linie an eine Arteriitis temporalis hatten denken lassen, zumal dieser Form der Angiitis inzwischen auch die Tendenz zur Generalisation anerkannt wird, erschien den Autoren aber wegen des für die Wegener'sche Granulomatose typischen Nierenbefundes und des sich nur an den Arteriolen abspielenden Gefäßprozesses eine Einordnung dieses Falles als Arteriitis temporalis auch nicht befriedigend.

Der Vergleich der klinischen und pathologisch-anatomischen Merkmale der angiitischen Krankheitsbilder wäre jedoch unvollständig, würde abschließend nicht noch eingehender das nach COGAN (1945) benannte Syndrom mit der Symptomenkombination von interstitieller Keratitis, Drehschwindel, Ohrengeräuschen und hochgradiger Schwerhörigkeit Erwähnung finden. Die Zahl der erschienenen Veröffentlichungen ist bisher gering.

Die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes erfolgte im Jahre 1934 durch MORAN und BAUMGARTNER.

Es handelt sich um einen 26-jährigen Patienten mit symmetrischer interstitieller Keratitis und zwei Monate später auftretendem Schwindel, Übelkeit und Ohrensausen.

Nach zwei Jahren erfolgte eine spontane Besserung.

In seiner ersten Veröffentlichung definierte COGAN im Jahre 1945 das Syndrom als "nichtsypillitische interstitielle Keratitis verbunden mit Drehschwindel, Ohren-

geräuschen und Schwerhörigkeit". Schon aus dieser Veröffentlichung geht hervor, daß die erwähnten Symptome nicht gleichzeitig auftreten müssen, sondern nacheinander in Erscheinung treten können. Auch die Reihenfolge ihres Auftretens ist variabel. So traten bei zweien der von COGAN beschriebenen Patienten die Ausfallserscheinungen von seiten des achten Hirnnerven vor den ersten Augensymptomen auf.

Hinsichtlich der Ätiologie wurde ein zeitlicher Zusammenhang mit einem Zahnabszess bzw. einer Prostatitis herausgestellt (22).

Die im Jahre 1949 ebenfalls von COGAN veröffentlichten vier weiteren Fälle unterscheiden sich nicht wesentlich von den vorher beschriebenen; bei einem der Patienten war allerdings nur ein Auge durch die Keratitis betroffen (23).

In seiner 1953 erschienenen Veröffentlichung weist OLINER erstmals auf einen Zusammenhang zwischen dem Cogan-Syndrom und einer mehr generalisierten Angiitis im Sinne einer Pn hin (78).

Ein 1976 in der Medizinischen Klinik Gerresheim und im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf eingehend bearbeiteter Fall zeigt die Überlappung von Morphologie und Klinik des Cogan-Syndroms mit denen bei anderen Angiitiden häufig anzutreffenden Befunden. Dieser Fall scheint besonders geeignet, die von COGAN beschriebene Symptomkombination als eine spezielle Manifestationsform im Rahmen einer mehr oder weniger generalisierten Angiitis zu sehen.*

*Herrn Prof.Dr.Huth, Oberarzt am Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf, bin ich für seine freundliche Erlaubnis zur Einsichtnahme in die entsprechenden Unterlagen zu Dank verpflichtet.

Die bei der Aufnahme 34-jährige Patientin erkrankte im Alter von 31 Jahren während des ersten Trimenons ihrer zweiten Gravidität zunächst an einem uncharakteristischen Racheninfekt mit Übelkeit und Erbrechen. Später traten eine schmerzende Rötung der Augen, Lichtscheu, Schwindelanfälle, ein hochgradiger Nyctagmus und ein progredienter Hörverlust, der innerhalb eines Monats zur Ertaubung führte, hinzu. Die schmerzhaft Rötung der Bulbi bildete sich zurück, jedoch traf bald darauf eine zunehmende Vaskularisierung der Hornhäute ein. Daraufhin wurde eine Therapie mit Corticoiden und Antibiotika eingeleitet. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Verdachtsdiagnose des Cogan-Syndroms bereits klinisch gestellt. Die neurologische Untersuchung ergab außer der labyrinthbezogenen Stand- und Gangunsicherheit keinen pathologischen Befund. Die umfangreichen Laboruntersuchungen ließen besondere Auffälligkeiten vermissen. Nachdem der Zustand ein Jahr lang unverändert geblieben war, traten Kopfschmerzen, Herzklopfen und Übelkeit auf. Hinzu kamen auch passagere Arthralgien und im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens erblindete das rechte Auge. Infolge einer zunehmenden Herzinsuffizienz bei bereits bestehendem Aortenklappenvitium kam die Patientin im Alter von 34 Jahren ad exitum.

Während zu Lebzeiten der Patientin eine zeitweise erhöhte BSG und eine Anämie die einzigen Anhaltspunkte für einen entzündlichen Prozess hätten sein können, fanden sich bei der Obduktion bereits in den Vasa vasorum der Brustorta ausgeprägte entzündliche Infiltrate. Die Adventitia war faserdicht verbreitert und die Vasa vasorum insgesamt vermehrt. An den Carotiden war der gleiche Befund zu erheben. Zudem erschienen die Wandstrukturen der Gefäße durch Ödeme und Leukozyten auseinandergedrängt.

Die narbig geschrumpften Aortenklappen zeigten keine floriden Entzündungszeichen.

Die Coronararterien waren unauffällig.

An den Nieren ließen sich eine Proliferation der Mesangiumzellen, verdickte Basalmenbranen und nekrotisierende Hauptstückepithelien beobachten.

Am Auge imponierten eine generelle Gefäßvermehrung und geringe leukozytäre Infiltrate neben einer Vaskularisierung der Cornea bei unveränderter Retina. Die pialen Gefäßscheiden beider Fascikuli optici zeigten entzündliche Infiltrate.

In ähnlicher Weise waren auch die Begleitgefäße des achten Hirnnerven infiltriert und im Innenohr fanden sich frische Blutungen neben Siderinablagerungen.

Obwohl noch ausgedehnte Bereiche des ZNS und des peripheren NS untersucht wurden, fanden sich sonst aber keine weiteren angiitischen Beeinträchtigungen des NS.

Insgesamt läßt sich aber in diesem morphologischerseits überaus gründlich untersuchten Falle der vorgefundene angiitische Prozess als weitgehend generalisiert bezeichnen, so daß die nach COGAN benannte Symptomenkombination zumindest in diesem Falle im Zusammenhang mit einer mehr generalisierten Angiitis betrachtet werden kann.

Die damit angesprochene Problematik wird unter anderem wohl auch durch einen aus dem eigenen Krankengut stammenden Fall veranschaulicht, bei dem zwar keine interstitielle Keratitis vorlag, bei dem aber wie beim Cogan-Syndrom eine akut einsetzende Symptomatik von seiten des Gehörs imponierte:

Die 44-jährige Patientin gab anamnestisch eine Lungen- und Rippenfellentzündung, eine Mittelohrvereiterung und eine Meningitis an. Im Jahre 1957 erfolgte eine stationäre Behandlung wegen eines Asthma bronchiale, welches jedoch therapeutisch schwer zu beeinflussen

war, so daß die Patientin 1958 wieder vier Monate lang stationär behandelt werden mußte. Damals wurde eine Cortisontherapie eingeleitet, die aber im Mai des folgenden Jahres abgebrochen wurde, da sich röntgenologisch auf der Lunge Infiltrate feststellen ließen. Wegen der allgemeinen Schwäche und einer Abnahme der groben Kraft in den Armen und Beinen erfolgte dann die Einweisung zunächst in die hiesige 2. Medizinische Klinik und Poliklinik. Zu dieser Zeit standen starke Oberbauchbeschwerden, das Asthma bronchiale und eine Gewichtsabnahme um 15 kg im Vordergrund des klinischen Bildes.

Bei der allgemeinen Untersuchung fanden sich petechiale Hautblutungen, eine Tachykardie und wechselnde Rasselgeräusche über beiden Lungen.

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung fielen eine erhebliche Atrophie der gesamten Skelettmuskulatur und eine Verminderung der groben Kraft in Armen und Beinen auf, die Gelenke waren unauffällig. Der PSR war rechts noch auslösbar, aber alle anderen Reflexe der unteren Extremitäten nicht mehr. Zudem war das Berührungs- und Druckempfinden an Händen, Füßen und Unterschenkeln ausgefallen, am Handrücken, der ulnaren Seite beider Unterarme und an der Außenseite der Unterschenkel bestand eine Analgesie.

Die Laboruntersuchungen ergaben eine erhebliche Leukozytose bei einer ausgeprägten Eosinophilie von 81,8%, eine Hypalbuminämie, eine signifikante Erhöhung der gamma-Globuline auf 41 relat.%, eine stark beschleunigte BSG von 98/130, ein erhöhtes Bilirubin von 4,43 mg%, sowie einen pathologischen Ausfall der Leberfunktionsproben.

Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigte über beide Lungen verteilte fleckige Verschattungen.

Morphologischerseits wurde bei der histologischen Untersuchung einer aus differentialdiagnostischen Erwägungen entnommenen PE der Wadenmuskulatur die pathologisch-anatomische Diagnose einer "Arteriitis, ähnlich einer Thrombarteriitis" gestellt.

Die Therapie bestand zunächst in Euphyllin-Calcium-Gaben zur Coupierung der Asthmaanfälle und Akromycin, das wegen der zunehmenden Oberbauchbeschwerden gegeben wurde. Zusätzlich traten dann aber auch starke Schmerzen in den Händen und Beinen auf, die die Gabe von Analgetika notwendig machten. Es wurde nun der klinische Verdacht auf Pn geäußert und eine Therapie mit Prednisolon und ACTH eingeleitet, die zu einem Abklingen der polyneuritischen Beschwerden sowie zum Rückgang der Leukozytose und zur Normalisierung der BSG.führte.

Am 23.2.1960 trat jedoch noch während der stationären Behandlung eine rasch zunehmende Hörverschlechterung auf, die bis zur völligen Taubheit des rechten Ohres und zur hochgradigen Schwerhörigkeit links führte. Zusätzlich klagte die Patientin auch über Ohrensausen und Drehschwindel. Nach einem Dexa-Cortidelt-Stoß stellte sich das Hörvermögen relativ schnell wieder ein, allerdings konnte die Therapie nicht den rasch progredienten Verfall der Patientin aufhalten, die bei einer Körpergröße von 1,73 m kurz vor ihrem Ableben nur noch 35 Kg wog. Der Tod trat am 8.4.1960 unter der Symptomatik eines akuten Herzversagens bei paralytischem Ileus ein.

Die Obduktion bestätigte die klinische Verdachtsdiagnose der Pn. Schon makroskopisch waren an den Coronarien kleine Knötchen und in den Nieren Drahtarterien zu erkennen. Eine eingehende Untersuchung des Labyrinthes und der Augen wurde damals leider nicht vorgenommen.

Es scheint besonderer Erwähnung wert, daß bei der hier beschriebenen Patientin neben anderen klinischen Auffälligkeiten auch Taubheit, Drehschwindel und Ohrengeräusche gefunden wurden, - also Symptome, die für das Cogan-Syndrom als charakteristisch gelten. Zeichen einer Keratitis konnten allerdings nicht festgestellt werden, jedoch sei darauf hingewiesen, daß auch schon bei den in den Veröffentlichungen COGAN's (22,23) angeführten Patienten nicht immer alle typischen Symptome gleichzeitig angetroffen wurden.

Immerhin zeigt auch der hier beschriebene Fall, daß im Rahmen einer Angiitis im Sinne einer Pn auch Symptome in Erscheinung treten können, die in Kombination auftretend, durchaus dem Cogan-Syndrom entsprechen.

XII. ZUSAMMENFASSUNG

Um das außerordentlich vielgestaltige Krankheitsbild der Pn im Vergleich mit anderen Angiitiden umreißen zu können, wird zunächst auf die Morphologie und die Klinik der Pn gesondert eingegangen und dabei der neurologischen Symptomatik besondere Bedeutung zugemessen. Zudem wird versucht, die Symptomatologie durch die angeführten Kasuistiken aus der zur Verfügung stehenden Literatur und vor allem auch auf Grund der Verlaufsbeobachtungen aus dem eigenen Krankengut zu veranschaulichen.

Unter Berücksichtigung der differentialdiagnostischen und ätiologischen sowie pathogenetischen Überlegungen, die in der Literatur zu finden sind oder sich auch aus der Auswertung des eigenen Krankengutes ergeben, wird ferner der Versuch unternommen, die Vielschichtigkeit der Problematik aufzuzeigen, die uns die Pn mit ihrer Polysymptomatologie aufgibt.

Um eine Grundlage für den Vergleich der Pn mit anderen Angiitiden zu schaffen, werden Morphologie und Klinik der zum Vergleich herangezogenen angiitischen Krankheitsbilder in einer Übersicht abgehandelt. Die Auswahl der bei dieser nicht den Anspruch auf Vollständigkeit erhebenden Abhandlung zitierten Autoren mußte so erfolgen, um die zuweilen in Erscheinung tretende Unterschiedlichkeit der jeweiligen Auffassungen zum einen oder anderen Krankheitsbild herauszustellen.

Im Zusammenhang betrachtet lassen sich der Pn und den anderen hier erwähnten Gefäßerkrankungen zwar zuweilen spezifische morphologische und auch klinische Kennzeichen zuordnen, jedoch überschneiden sich im Einzelfall diese den einzelnen Krankheitsbildern zugehörigen Befunde oftmals erheblich. Dabei scheint die Symptomatik generell

von der Lokalisation und der Intensität der entzündlichen Gefäßveränderungen abhängig zu sein, während eine allgemein gültige Korelation zwischen bestimmten morphologischen Besonderheiten des angiitischen Prozesses an sich und einer bestimmten Symptomatik nicht sicher zu erkennen ist.

Die im letzten Abschnitt angeführten Kasuistiken sollen die dargestellte Problematik veranschaulichen.

Bei Herrn Prof.Dr.E.Bay möchte ich mich besonders dafür bedanken, daß ich ausreichend Gelegenheit hatte, die Krankenblattunterlagen seiner Klinik auszuwerten.

Herrn Prof.Dr.med.J.Becker möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Überlassung des Themas und für alle Anregungen bei der Ausarbeitung sowie für das hohe Maß an Zeitaufwand aufrichtig danken.

Herrn Prof.Dr.H.Meessen bin ich für die Erlaubnis zur Wiedergabe der Obduktionsbefunde zu großem Dank verpflichtet.

Ferner möchte ich auch Herrn Prof.Dr.H.L.Krüskemper Dank dafür sagen, daß ich in einige Krankenblätter der 2.Medizinischen Klinik und Poliklinik Einsicht nehmen durfte.

LITERATURVERZEICHNIS:

- Alant, Horvarth, N.:
(1) Erfahrungen mit Benzzyklan bei peripheren Störungen der arteriellen Blutversorgung
Arzneimittelforschung 20, 10a, 1403 (1970)
- Albertini, v.A:
(2) Über die Pn, Ku3maul-Maier
Schweiz.Med.Wschr.103 (1937)
- Albertini, v.A:
(3) Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis (Diskussionsbemerkung)
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954
- Arkin, A:
(4) A clinical and pathological study of periarteriitis nodosa
Ann.J.Path. 6, 401 (1930)
- Arkin, A:
(5) A clinical and pathological study of periarteriitis nodosa
Arch.Int.Med.Chicago 58, 993 (1936)
- Awad,E A:
(6) Muscle biopsie at Motor Point in Polyarteriitis nodosa
Arch. Phys.Med.Rehab. 52, 398 (1971)
- Bandilla, Bey,
Horsch, Lemmel,
Moos, Schmidt, Schulz:
(7) Gibt es eine spezifische Therapie für die verschiedenen Kollagenkrankheiten?
Med. Welt 26, Heft 51 (1975)
- Becker,J:
(8) Porphyrie und Periarteriitis nodosa
Med.Welt 19, 2585 (1968)
- Becker,J:
(9) Zur Frage der rezidivierenden Polyneuritis
Dtsch.Z.Nervenheilkunde 175,1 (1956)
- Becker,J:
(10) Chronische Polyneuritis
Nervenarzt 510 (1958)

- Becker, J:
(11) Zur Klinik der primären spinalen Durchblutungsstörungen (Verschluß der vorderen Spinalarterie)
Nervenarzt 16 (1958)
- Becker, J:
(12) Akute Porphyrie und Periarteriitis nodosa in der Neurologie
Berlin, Springer 1961
- Becker, J:
(13) Diabetische Polyneuropathie aus neurologischer Sicht
Med.Welt 592 (1970)
- Becker, J.,
Bernsmeier, A.,
Siemons, K.,
Wolfert, E:
(14) Zur Thrombangiitis obliterans cerebri
DMW 27/28, Jg79, 1085 (1954)
- Benecke, G:
(15) Das arterielle System
Verh.d.dtsch.Ges.Kreislaufforschung
Band 40 (1974)
- Bock, H.E:
(16) Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954, 391
- Bernsmeier, A.,
Held, K:
(17) Thrombangiitis obliterans cerebri
Zeitschr.f.Kreislaufforschung Bd.58,
Heft 8, 1002 (1969)
- Braun, P., Mesko, E,
Décsy, J:
(18) Klinische Erfahrungen mit Bencyklan in der inneren Medizin
Arzneimittelforschung 20, 10a:1045 (1970)
- Burck, H G:
(19) Periarteriitis nodosa und ihre Sonderformen
DMW 94, 912 (1969)
- Castleman, B.N,
Scully, R.E,
Mc.Neely, B.U.
(20) Case Report of the Mass.Gen.Hosp.
The New Eng.J.Med. 189, 628 (1973)
- Citron, B P:
(21) Necrotizing angitis associated with Drug Abuse
The New Engl.J.Med. 283, 1003 (1970)

- Cogan,D.G:
(22) Syndrome of nonsyphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms Arch.Ophthal. 33, 144 (1945)
- Cogan,D.G:
(23) Nonsyphilitic interstitial keratitis with vestibuloauditory symptoms Arch.Ophthal. 42 (1949)
- Cox,J.N.,
De Moerloose,J.L,
Humbert,J.R.:
(24) Fatal necrotizing angiitis after sulfadimethoxine therapie presenting as anaphylactoid purpura Virchows Arch.A. 359, 97 (1973)
- Crawford, W.J:
(25) Cogan's syndrome associated with polyarteriitis nodosa: report of three cases. Pennsylvania med.J.60, 835 (1957)
- Doerr, W:
(26) Organpathologie, Bd. 1, GTV 1974
- Doerr,W:
(27) Handbuch der allgemeinen Pathologie, 3.Band, 4.Teil (Auszug)
- Eisen,MA;Norris,J W:
(28) Adrenal steroid therapie in neurological diseases Canad.Med.Ass.J.100, 27 (1969)
- Eisenstein,B.
Taubenhaus, M:
(29) Nonsyphilitic interstitial keratitis and bilateral deafness (Cogans's syndrome) associated with cardiovascular disease New Engl.J.Med.258, 1074 (1958)
- Erbslöh, F:
(30) Die Beteiligung von Nervensystem und Muskulatur an den Kollagenkrankheiten Internist 2, 201 (1961)
- Erbslöh,F:
(31) Neurologische Ursachen und Folgen des Weichteilrheumatismus Verh.dtsch.Ges.Rheumatol., supp.2,191 (1972)
- Erbslöh,F.,
Eisenburg,J:
(32) Die Pn und ihr neuromuskulärer Schwerpunkt Klinische Wschr.64.Jg.2, 58 (1963)
- Dyck,P.J.,Thomas,P.K.,
Edward,H.,Lambert Eds:
(27a) Peripheral Neuropathy W.B.Saunders, Philadelphia,London, Toronto 1975

Erbslöh, F.
Katzmeier, F:
(33)

Polyneuritis bei Thrombangiitis
Arch. Psychiatr. u. Nerv. Krkh. 183, 703
(1950)

Ferris, E J
Levine, H L:
(34)

Cerebral arteriitis, classification
Radiology, 109, 327 (1973)

Frohnert, P. D.; Sheps, S G:
(35)

A long term follow-up study
Am. J. Med. 43, 6 (1967)

Gocke:
(36)

Polyarteriitis und Australia-Antigen,
a new association
The Lancet, 2, 1149 (1970)

Gockel, J. M:
(37)

Periarteriitis nodosa
Die Med. Welt, 24. Jg. 6 (1973)

Gruber, G. B:
(38)

Über die Pathologie der Periarteriitis
nodosa
Zbl. Herzkrkh. 9, 45 (1917)

Gruber, G. B:
(39)

Zur pathologischen Anatomie der Periar-
teriitis nodosa
Arch. path. Anat. 245, 123 (1923)

Gruber, G. B:
(40)

Kasuistik und Kritik der Periarteriitis
nodosa
Zbl. Herzkrkh. 18, 1 (1926)

Hallen, O:
(41)

Zur Kortikoid- und ACTH-Therapie bei
neurologischen Erkrankungen
Die Med. Welt, 24. Jg. 6 (1973)

Hess, H:
(42)

in: Hornbostel-Kaufmann-Siegenthaler:
Innere Medizin in Klinik und Praxis
Bd 1, GTV 1973

Hilal, S K:
(43)

Primary cerebral arterial occlusive
disease in Children
Radiology 99, 71 (1971)

Hirokawa, K.,
Nishido, T.,
Okuda, M.,:
(44)

Post-steroid panniculitis with cerebral
vascular and pulmonary complications-
Report of an autopsy case
Acta Pathologica Japonica 22/23, 565 (1973)

Hart, F. D.,
Golding, J. R:
(41a)

Rheumatoid Neuropathy
Brit. Med. J. 1, 1594 (1960)

Hoppe,W:
(45)

Psychtr., Neurol., Med. Psych. (Leipzig):
Neurologische Symptomatik bei Periarteriitis nodosa 22, 65 (1970)

Horsch, A K:
(46)

Differentialdiagnose und Therapie der
Kollagenosen
Med. Welt 26, Heft 51 (1975)

Howard, F M:
(48)

Peripheral neuropathy as a sign of
systemic disease
Postgrad. Med., vol. 50, 107 (1971)

Horton, B. T.,
Magath, B. T.,
Brown, G. E.:
(47)

Arteriitis of the temporal vessels
Arch. intern. Med. 53, 400 (1934)

Jellinger, K:
(49)

Die sogenannte cerebrale Form der
Endangiitis obliterans
Nervenarzt 42. Jg., 397 (1971)

Kaiser, H:
(50)

25 Jahre Cortison, was bleibt?
Skripta medica merck 1973

Kappert, A:
(51)

Lehrbuch und Atlas der Angiologie
7. Aufl. 1974, Verl. H. Huber, Bern, Stuttgart, Wien

Kaufmann, E,
Staemmler, M:
(52)

Lehrbuch der speziellen pathologischen
Anatomie
Bd. 1/1, De Gruyter, Berlin 1955

Klinge, F:
(53)

Die Bedeutung der allergischen Pathogenese
bei der Arteriitis (Diskussionsbemerkung)
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1954

Kompisch, M:
(54)

Periarteriitis nodosa und chronisch aggressive
Hepatitis
Die Med. Welt 23. Jg., 45, 1664 (1972)

Krüssmann, W. F.,
Böhm, N., Afkham, J:
(55)

Periarteriitis im Verlauf einer primär
chronischen Polyarthritits
Zeitschr. Rheumatolog. 33, Heft 7/8 (1974)

Kulawik, H
Hoppe, W:
(56)

Thrombose der intrakraniellen Venen und
Sinus bei Periarteriitis nodosa
Schweiz. Arch. Neurol., Neurochir. Psychiatr.
109, 2, 237 (1971)

- Kussmaul, A,
Maier, R:
(57) Aneurysma verminosum hominis
Arch.f.klin.Med. 1, 185 (1866)
- Kussmaul, A,
Maier, R:
(58) Über eine bisher nicht beschriebene
eigenthümliche Arterienerkrankung
(Periarteriitis nodosa), die mit Morbus
Brightii und rapid fortschreitender
allgemeiner Muskellähmung einhergeht
Arch.f.klin.Med.1, 484 (1866)
- Lehr, H:
(59) Sulfonamide Vasculitis
J.of clin.Pharmacol.12, 181 (1972)
- Letterer, E:
(60) Über normergische und hyperergische
Entzündung
DMW 1953, 764
- Letterer, E:
(61) Allgemeine Pathologie des Bindegewebes
(unter Einschluss der sog. Kollagenosen)
Verh.dtsch.Ges. inn.Med.65, (1959)
- Lichtrath, H:
(62) Zur Behandlung der Periarteriitis nodosa
mit Immunsuppressiva und Glukokortikoiden
Die Med.Welt 24.Jg., 6, (1973)
- Lipke, F:
(63) Über Periarteriitis nodosa bei Axis-
hirschen
Verh.dtsch.path.Ges. 1949 (1966)
- Mees, K.,
Scheidnauer, E.
Hill, K:
(64) Rezidivierende Pn mit vorwiegend zere-
braler Symptomatik im Kindesalter
DMW 102.Jg. 22, 831 (1977)
- Meessen, H:
(65) Zur Problematik der allergischen Patho-
genese der Arteriitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954, 385
- Melan, H.,
Patterson, R:
(66) Periarteriitis nodosa, a remission
achieved with combined Prednisone and
Azathioprine therapy
Amer.J.Dis.Children 121, 424 (1971)
- Nichlmayr, G:
(67) Malignes Lymphom nach zweijähriger im-
suppressiver Therapie einer Periarteri-
itis nodosa
Med.Klinik Jg.68, Heft 6 (1973)

- Moeschlin, S:
(68) Klinische Aspekte der Autoimmun-
erkrankungen
Helv.Med.Acta 46, 12, May 1966 (Supp.)
- Moeschlin, S:
(69) Klinische Demonstration neurologischer
Fälle
Schweizr.med.Wschr. 99, 1632 (1969)
- Mumenthaler, M,
Schliack, H:
(70) Läsionen peripherer Nerven
GTV 1965
- Mussgnug, U:
(71) Mikroangiopathische hämolytische Anämie
und periphere Gangrän bei Periarteriitis
nodosa
Med.Klinik 66.166 (1971)
- Neundörfer, B:
(72) Differentialdiagnose der Polyneuritiden
und Polyneuropathien
Schriftenreihe Neurologie Bd. 11, 1973
(Springer-Verlag)
- Patzold, U.,
Haller, P:
(73) Motorische Polyneuropathie vom Landry-Typ
und Querschnittsyndrom mit schlaffer
Paraplegie
DMW 100 Jg. 40, 477 (1975)
- Parker, H.L,
Kernohan, J.W:
(74) The central nervous system in periarte-
riitis nodosa
An Symposion on Periarteriitis nodosa
Proc.Staff.Meet. Mayo Clin. 24, 43 (1949)
- Pogglitsch, H,
Kresbach, H:
(75) Über die Behandlung der Periarteriitis
nodosa mit Azathioprin
Wiener med.Wschr. 119, 211 (1969)
- Portwich, F:
(76) Periarteriitis nodosa
Ergeb.inn.Med.Kinderheilk. 12, 428 (1959)
- Prince, A.M,
Trepo, C:
(77) Role of immune complexes involving
SH-Antigen in pathogenesis of chronic
active hepatitis and polyarteriitis nodosa
The Lancet 1, 1309 (1971)
- Oliner, T,
Taubenhaus, T.
Shapira T.M.
Leshin, N:
(78) Nonsyphillitic interstitial keratitis
and bilateral deafness (Cogan's syn-
drome) associated with essential poly-
angiitis (periarteriitis nodosa)
New Engl.J.Med. 248, 1001 (1953)

- Rabl, R:
(79) Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis (Diskussionsbemerkung)
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954
- Randerath, E:
(80) Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954
- Rasenack, U:
(81) Klinik und Morphologie der akuten renalen Hypertonie bei Periarteriitis nodosa
Med.Klinik 69, 1839 (1974)
- Rasenack, U:
(82) Symptomatik und klinische Diagnostik der Periarteriitis nodosa
DMW 100 Jg., 40, 2018 (1975)
- Rose, G:
(83) Polyarteriitis and Australia-antigen
The Lancet 2, 1308 (1970)
- Sandok, B.A.,
Houser, O.W.,
Baker, W.L.jr:
(84) Fibromuscular dysplasie, neurologic disorders associated with disease involving the great vessels in the neck
Arch. of Neurol. 24, 462 (1971)
- Sarre, H:
(85) Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 1954, 413
- Schäfer, A., Schulz, V.,
Höhn, P:
(86) Akute nekrotisierende Angiitis mit eosinophiler Myokarditis bei Asthma bronchiale
DMW 100 Jg., 8, 367 (1975)
- Schmid, F.R., Cooper, N.S.,
Ziff, M., McEwen, C:
(87) Arteriitis in rheumatoid arthritis
Am.J.Med. 30, 56 (1961)
- Schröter, P.
Müller, U:
(88) Zur Polyneuritis bei Panarteriitis
Nervenarzt 37.Jg., 9 (1966)
- Selye, H.
Pentz, H.J:
(89) Pathological correlation between periarteriitis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions
Canad.M.A.J.49, 264 (1943)
- Siegenthaler, W:
(90) Differentialdiagnose innerer Krankheiten
GTV 1975
- Sigg, R.H:
(91) Periarteriitis nodosa nach wiederholter Inhalation von *Mansonella altissima*-Staub
Med.Klinik 63, 1765 (1968)

- Simon, B. Utz, G.
Döhnert, G.
Suchezky, H.
Mörl, H., Horsch, A. K.:
(92)
- Speidel, H:
(93)
- Speidel, H:
(94)
- Stammler, A:
(95)
- Stammler, A:
(96)
- Székely, A
Szabo, I:
(97)
- Stroebe, F:
(98)
- Ticholov, K:
(99)
- Trepo, C.
Thivolet, J.
Lambert, R:
(100)
- Trouillas, P:
(101)
- Vielhauer, E:
(102)
- Voog, R:
(103)
- Periarteriitis nodosa
Med. Klinik 50, 2034 (1975)
- Untersuchungen zur Frage der Hirn-
beteiligung bei entzündlichen Arterien-
erkrankungen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (1968)
- Die Diagnostik der Hirnbeteiligung
bei Endangiitis obliterans
Nervenarzt 45. Jg., 458 (1974)
- Neurologische Syndrome bei der Periar-
teriitis nodosa
(Fortschr. Neurol. 606 (1950)
- Klinik, Pathologie und Probleme der
Periarteriitis nodosa des Nervensystems
Hüthig (Heidelberg) 1958
- Cerebrospinal vascular wall lesions
causing nervous symptoms in swine
Acta Vet. Acad. scient. Hung. 22, 283 (1972)
- Polyarteriitis nodosa
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1959
- Diabetes mellitus bei Periarteriitis
nodosa
Münch. med. Wschr. 115 Jg. (1973)
- Four cases of periarteriitis nodosa
associated with persistent Australia-
antigen
Digestion 5, 100 (1972)
- Neuropathie et Periarterite noueuse
Revue Neurologique Jg. 1973
- Der diagnostische Wert der Angiographie
bei der Periarteriitis nodosa
Internist 12. Jg., 489 (1971)
- Les formes chirurgicales des angietes
necrotisantes
Semaine des Hopitaux Paris, 48, 2421.6
(1972)

Vorlaender, K.O,
Barnikol, H.U:
(104)

Voraussetzungen und erste Erfahrungen
zur therapeutischen Anwendung des Aza-
thioprin (Imuran) bei chron. prog.
Gelenkrheumatismus und bei den sog.
Kollagenkrankheiten
Med. Welt 3, 160 (1967)

Wegener, F:
(105)

in Kaufmann-Staemmler: Lehrbuch der
speziellen pathologischen Anatomie,
Ergänzungsband 1969 (De Gruyter 1969)

Wharton, C.F.,
Pietroni, R:
(106)

Polyarteriitis after influenza-vaccina-
tion
Brit.Med.J.2, 331 (1974)

v.Wolff, E.,
Palme, G:
(107)

Die Periarteriitis nodosa, ein kasui-
stischer Bericht
Internist 11.Jg., 148 (1970)

Wollheim, E.
Zissler, J:
(108)

Handbuch der inneren Medizin, Bd 9/6
begründet von L.Mohr und R.Staehlen
Springer 1960

Wunderer, A.
Schuch, D:
(109)

Beitrag zur Frage der Periarteriitis
nodosa als Therapiefolge nach Corti-
costeroidbehandlung
Arch.f.Kinderheilk. 169, 162 (1963)

Wronski, R.
Hartmann, F:
(110)

Über eine besondere Verlaufsform der
Pn bei chron.-schleichender Quecksilber-
vergiftung
DMW 102, 323 (1977)

Zeek, P.M:
(111)

Periarteriitis nodosa, a critical review
Am.J.Clin.Path. 22, 777 (1952)

Zeek, P.M:
(112)

Periarteriitis nodosa and other forms
of necrotizing angiitis
New Engl.J.Med. 248, 764 (1953)

Zülch, K.J:
(113)

Hirnedem und Hirnschwellung
Virch.Arch. 310,1 (1943)

Lebenslauf

Am 10. Oktober 1949 wurde ich als Kind der Eheleute Walter Streck und Pauline Streck, geb. Dresel, in Gevelsberg/Westf. geboren.

Von Ostern 1956 bis Ostern 1961 besuchte ich die Volksschule (Heideschule) in Gevelsberg und nach bestandener Aufnahmeprüfung vom 1. 4. 1961 bis zum 31. 6. 1969 das Städtische Gymnasium Gevelsberg. Ich durchlief ohne Wiederholung alle Klassen und erhielt am 11. 6. 1969 das Zeugnis der Reife des Städtischen Gymnasiums Gevelsberg.

Zum 1. 7. 1969 wurde ich zur Bundeswehr eingezogen, wo ich nach der Grundausbildung in Celle Verwendung als Sanitäter fand. Vom 6. 1. 1970 - 10. 2. 1970 absolvierte ich in Leer/Ostfriesland einen Lehrgang in Erster Hilfe und vom 22. 5. 1970 - 12. 8. 1970 einen Krankenpflegelehrgang im Bundeswehrlazarett in Detmold. Zum 1. 10. 1970 wurde ich zur Aufnahme des Studiums vorzeitig vom Wehrdienst beurlaubt.

Im Wintersemester 1970/71 studierte ich ein Semester Biologie und Chemie an der Ruhr-Universität-Bochum. Zum Sommersemester 1971 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Universität Düsseldorf. Nach zweisemestrigem Studium bestand ich im Frühjahr 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Düsseldorf und nach vier weiteren Semestern im Frühjahr 1974 die ärztliche Vorprüfung in Düsseldorf.

Meine Tätigkeit als Famulus übte ich vom 29. 7. 1974 bis zum 22. 9. 1974 in der chirurgischen Abteilung des Dominikus-Krankenhauses in Düsseldorf-Heerdt und vom 29. 3. bis zum 25. 4. 1976 in der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Gevelsberg aus.

Ich studierte während meines ganzen Medizinstudiums an der Universität Düsseldorf und legte dort 1977 das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolviere ich seit dem 1. 10. 1977 am Evangelischen Krankenhaus Hagen-Haspe zunächst auf der Inneren Abteilung und z. Zt. auf der Chirurgischen Abteilung des Hauses.

Walter Streck

